

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR AUGENHEILKUNDE
PROF. DR. HORST HELBIG
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Messung der Aderhaut-Dicke mittels Optischer Kohärenz-Tomographie nach intravitrealer anti-VEGF-Therapie bei retinalen Venenverschlüssen und diabetischer Retinopathie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Fabian Werner Fleischmann

2016

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung:

Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

PD Dr. Andreea Gamulescu

PD Dr. Michael Dittmar

07.03.2017

Inhaltsangabe

1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
2. EINLEITUNG	6
2.1. RETINALE VENENVERSCHLÜSSE	6
2.1.1. <i>Definition und Epidemiologie</i>	6
2.1.2. <i>Risikofaktoren</i>	10
2.1.3. <i>Klinik und Pathogenese</i>	15
2.2. DIABETISCHE RETINOPATHIE	17
2.2.1. <i>Definition und Epidemiologie</i>	17
2.2.2. <i>Risikofaktoren</i>	18
2.2.3. <i>Klinik und Pathogenese</i>	20
2.3. DIAGNOSTIK	21
2.3.1. <i>Fluoreszein-Angiographie (FAG)</i>	22
2.3.2. <i>Optische Kohärenztomographie</i>	24
2.4. ETABLIERTE PROPHYLAXE- UND THERAPIEVERFAHREN	28
2.4.1. <i>Nahrungsergänzungen bei Diabeteserkrankungen</i>	28
2.4.2. <i>Laserphotokoagulation</i>	29
2.4.3. <i>Antiangiogenetische Therapie</i>	30
2.4.3.1. Ranibizumab (Lucentis®).....	30
2.4.3.2. Bevacizumab (Avastin®)	31
2.4.3.3. Triamcinolon	32
2.5. ZIEL DER ARBEIT	33
3. PATIENTEN UND METHODEN	34
3.1. STUDIENPATIENTEN	34
3.2. EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	34
3.3. METHODEN.....	35
3.3.1. <i>Studienprotokoll</i>	35
3.3.2. <i>Fluoreszein-Angiographie (FAG)</i>	36
3.3.3. <i>Spectral-Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT)</i>	36
3.3.4. <i>Durchführung der intravitrealen Injektion</i>	37
3.3.5. <i>Auswertung</i>	38
3.3.5.1. Auswertung der OCT-Aufnahmen.....	38
3.3.5.2. Statistische Auswertung.....	38
4. ERGEBNISSE	40
4.1. VISUS ALLER PATIENTEN VOR UND NACH RANIBIZUMABTHERAPIE	42
4.2. NETZHAUTDICKE IN DER FOVEA CENTRALIS	42
4.3. ADERHAUTDICKE IN DER FOVEA CENTRALIS	50
4.4. ADERHAUTDICKE IN 1000 µM ABSTAND ZUR FOVEA CENTRALIS	57
4.5. SUBJEKTIVER THERAPIEVERLAUF UND VERGLEICH MIT DEM PARTNERAUGE	63
5. DISKUSSION	66
5.1. EINLEITUNG.....	66
5.2. VISUSVERLAUF	67
5.3. ZENTRALE NETZHAUTDICKE	72
5.4. ÄNDERUNG DER ADERHAUTDICKE	74
5.5. VERGLEICH MIT DEM PARTNERAUGE.....	77
6. ZUSAMMENFASSUNG	78
6.1. ZIEL DER ARBEIT	78
6.2. PATIENTEN UND METHODEN	78
6.3. ERGEBNISSE	79

7. LITERATURVERZEICHNIS	82
8. ANHANG	96
8.1. VISUSUMRECHNUNGSTABELLE.....	96
8.2. PATIENTENAUFKLÄRUNG.....	97
8.3. PATIENTENEINWILLIGUNG	99
9. DANKSAGUNG.....	101

1. Abkürzungsverzeichnis

RVV	Retinaler Venenverschluss
VAV	Venenastverschluss
ZVV	Zentralvenenverschluss
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
NV	Neovaskularisation
DR	Diabetische Retinopathie
HbA1c	Ein bestimmtes Glykohämoglobin
eGFR	Glomeruläre Filtrationsrate
FAG	Fluoreszein-Angiographie
SD-OCT	Spectral-Domain OCT
OCT	Optische Kohärenztomographie
PRP	Panretinale Photokoagulation
PASCAL	Pattern Scanning Laser
NAVILAS	Navigierte Lasereinheiten
TA	Triamcinolon
EDI	Enhanced Depth Imaging
RPE	Retinales Pigmentepithel
SRF	Subretinale Flüssigkeit
CRT	Central Retinal Thickness
BVCA	Best Corrected Visual Acuity
TD-OCT	Time-Domain OCT

2. Einleitung

2.1. Retinale Venenverschlüsse

2.1.1. Definition und Epidemiologie

Weltweit sind mehr als 16 Millionen Menschen an retinalen Venenverschlüssen(1), mehrheitlich an Venenastverschlüssen, erkrankt. Die VAV sind weiter verbreitet als die ZVV und kennzeichnen sich durch einen Verschluss des retinalen peripheren Venengeäfts. Im Gegensatz dazu findet sich der Verschluss beim ZVV in der zentralen retinalen Vene des Auges(2, 3). Hayreh unterteilte die RVV in drei verschiedene Untergruppen: Zunächst in die VAV, bei der eine major VAV von einer macular VAV unterschieden wird. Zweitens in die ZVV, die sich in ischämisch und nicht-ischämisch weiter unterteilen lassen und drittens in die Hemi-ZVV, die nur eine Hälfte der Retina beeinflussen und sich genauso wie der ZVV weiter in ischämisch und nicht-ischämisch unterteilen lassen(4). Dabei ist es wichtig, zwischen einem echten Hemi-ZVV und einem Hemisphären-ZVV zu unterscheiden, denn nur bei Menschen, bei denen sich die von Natur aus angelegte Doppelung der Zentralvene nicht zurückbildet, kann es zu einem echten Hemi-ZVV kommen. Deswegen muss genau überprüft werden, ob es sich nicht um einen ausgedehnten VAV handelt(5). In der alltäglichen Routine hat sich diese komplizierte Aufteilung jedoch nicht durchgesetzt und es wird letztlich jeder Verschluss, der eine „Hälfte“ der Netzhaut betrifft als „Hemi-ZVV“ bezeichnet.

Eine VAV ist definiert durch das Auftreten einer vergrößerten retinalen Dicke, durch Blutungen entlang retinaler Gefäße mit abnormer Größe oder gestauten Venen bei einer arteriös-venösen Kreuzungsstelle. Bei einem Hemi-ZVV gelten dabei dieselben Charakteristika wie bei einem VAV, lediglich die Ausbreitung ist bei einem Hemi-ZVV so weit vergrößert, dass zwei Quadranten eines Auges betroffen sind. Bei einem ZVV hingegen kommt es zu einer Hyperämie des Sehnervs in Kombination mit oberflächlichen und tiefen Einblutungen in allen vier Quadranten(6).

Bei der Einteilung nach Ischämie unterscheidet man wie oben bereits erwähnt den ischämischen von dem nicht-ischämischen Verschluss. Diese Differenzierung hat Konsequenzen auf Visus und mögliche neovaskulären Komplikationen(7). Nicht-ischämische Verschlüsse können dabei in ischämische Verschlüsse übergehen, dabei beträgt die Progressionsrate 33 % innerhalb 3 Jahren(8-10).

Durch eine prospektive Studie konnte nachgewiesen werden, dass 50 % der Augen mit einem ischämischen ZVV neovaskuläre Komplikationen zeigten, obwohl sie mit sogenannten anti-Vascular Endothelial Growth Factors behandelt wurden(11). Deswegen ist es zwingend notwendig den Ischämiegrad regelmäßig zu evaluieren und wiederholt einzuschätzen(12).

Für Diskussionsstoff sorgte in der Vergangenheit häufig der Begriff „Staseretinopathie“. Zunächst als Bezeichnung für das okuläre Ischämiesyndrom eingeführt(13), wurde später gefordert, den Begriff auch zur Unterscheidung des ischämischen von dem nicht-ischämischen RVV zu benutzen. Aus didaktischer Sicht macht dies aber weniger Sinn, wodurch der Begriff „Staseretinopathie“ bei der Einteilung von RVV's nicht mehr angewendet wird(12).

Das Haupterkrankungsalter liegt im Durchschnitt bei 65 Jahren und es erkranken 2,1/1000 Patienten über 40 und 5,4/1000 über 64 Jahren. Nach einer Standardisierung der Ergebnisse nach Alter und Geschlecht wurde geschätzt, dass der VAV viermal häufiger auftritt als der ZVV(14, 15) und somit auch die Prävalenz eines VAV deutlich höher liegt(4 bis 6 im Vergleich zu 0,8 bis 1 pro 1000)(15). Die Inzidenz liegt innerhalb von 15 Jahren kumulativ zwischen 0,5% (ZVV) und 1,8% (VAV)(16). Nach einem bereits erfolgten Verschluss an einem Auge, wird bei dem Partnerauge innerhalb von 5 Jahren bei 5 % bis 12 % der Patienten von einem weiteren Verschluss berichtet(12).

Männer sind dabei stärker betroffen und sowohl VAV als auch ZVV sind in höherem Lebensalter vorrangig zu beobachten. Dabei besteht ein breiter Konsens, dass die Prävalenz von RVV mit fortschreitendem Alter zunimmt(17-22). Das Spektrum der Prävalenz von RVV beträgt 0,3 % bis 2,1 % und in allen Studien tritt der VAV von 3mal(20) bis zu 10mal(18) häufiger auf als der ZVV. Das Auftreten des RVV ist auch

über verschiedene Populationen und Völker hinweg ähnlich, was durch die Studie von Laouri et al. verglichen und belegt wurde(23). Im Gegensatz zu dessen Studie wurden aber auch Ergebnisse veröffentlicht, bei denen Afro-Amerikaner ein 43%, asiatische Amerikaner ein 39 % und Latinos kein, verglichen mit Kaukasier, erhöhtes Risikohaben, an VAV zu erkranken(24). Gründe für die erhöhte Anfälligkeit von Afro-Amerikanern gegenüber der Krankheit RVV liegen nur Hypothesen zugrunde: erhöhter Stress aufgrund Rassismus, geringerer Zugang zu medizinischer Versorgung, Leben in Gegenden mit erhöhter Verschmutzung und/oder mit erhöhter Kriminalität(25). Es war keine Beziehung zwischen Ausbildung und Inzidenz von RVV erkennbar. Und obwohl es keine erkennbare Beziehung zwischen dem Lebensstandard und VAV gibt, gab es dennoch einen Trend, der bestätigt, dass ein höherer Lebensstandard das Risiko von VAV reduziert(24).

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entstehung und Entwicklung einer VAV(24)

Covariates	Unadjusted Hazard Ratio [95% Confidence Interval], <i>P</i>	Adjusted Hazard Ratio* [95% Confidence Interval], <i>P</i>
Race [†]		
Black	1.59 [1.34–1.89], <0.0001	1.43 [1.19–1.73], 0.0001
Latino	1.18 [0.94–1.48], 0.15	1.08 [0.85–1.37], 0.54
Asian-American	1.43 [1.07–1.91], 0.02	1.39 [1.02–1.89], 0.03
Education [‡]		
High school diploma	0.84 [0.57–1.23], 0.36	1.00 [0.66–1.51], 0.99
Some college	0.77 [0.53–1.14], 0.19	0.96 [0.63–1.46], 0.85
College degree	0.70 [0.47–1.03], 0.07	0.97 [0.63–1.49], 0.90
Advanced degree	0.38 [0.12–1.25], 0.11	0.42 [0.10–1.79], 0.24
Household net worth [§]		
\$25 000–75 000	1.00 [0.79–1.27], 0.99	1.04 [0.82–1.33], 0.75
\$75 000–150 000	0.90 [0.73–1.10], 0.30	0.89 [0.72–1.11], 0.30

\$150 000–500 000	0.80 [0.67–0.95], 0.01	0.86 [0.72–1.04], 0.12
>\$500 000	0.73 [0.61–0.88], 0.0008	0.82 [0.66–1.01], 0.06
Sex ^{II}		
Female	0.96 [0.89–1.05], 0.39	1.00 [0.91–1.09], 0.92
Systemic and ocular risk factors		
Charlson Comorbidity Index	1.05 [1.04–1.07], 0.006	1.04 [1.01–1.06], 0.002
Cerebrovascular accident	1.56 [1.41–1.73], <0.0001	1.34 [1.18–1.51] <0.0001
Myocardial infarction	1.20 [1.04–1.39], 0.01	1.00 [0.85–1.18], 0.98
Congestive heart failure	1.31 [1.19–1.44], <0.0001	1.07 [0.94–1.21], 0.31
Only HTN	1.99 [1.56–2.56], <0.0001	1.78 [1.36–2.32], <0.0001
Only DM	1.63 [0.85–3.14], 0.14	1.49 [0.74–2.97], 0.26
Only CHOL	0.98 [0.75–1.29], 0.90	0.95 [0.71–1.27], 0.71
DM + HTN	2.10 [1.53–2.88], <0.0001	1.63 [1.16–2.31], 0.006
CHOL + HTN	1.60 [1.28–2.00], <0.0001	1.36 [1.07–1.73], 0.01
DM + CHOL	1.55 [1.04–2.31], 0.03	1.37 [0.90–2.10], 0.15
DM + CHOL + HTN	1.88 [1.50–2.35], <0.0001	1.44 [1.12–1.84], 0.005
Peripheral vascular disease	1.25 [1.14–1.37], <0.0001	1.02 [0.91–1.13], 0.80
DVT/PE	1.15 [0.85–1.55], 0.36	0.98 [0.71–1.35], 0.91
Hypercoagulable state	1.57 [0.94–2.61], 0.08	1.43 [0.84–2.44], 0.19
Oral anticoagulation	1.29 [1.17–1.43], <0.0001	1.11 [0.98–1.25], 0.10
Cancer	1.01 [1.04–1.07], <0.0001	0.88 [0.77–1.00], 0.06
Migraine	1.00 [0.84–1.20], 1.0	0.96 [0.79–1.17], 0.66

Ocular HTN	0.92 [0.68–1.26], 0.61	0.69 [0.52–0.91], 0.01
Open-angle glaucoma	1.11 [1.00–1.24], 0.04	1.08 [0.97–1.21], 0.17
Exfoliation syndrome	0.69 [0.54–0.89], 0.89	0.94 [0.67–1.32], 0.72

BRVO = branch retinal vein occlusion; HTN = hypertension; DM = diabetes mellitus; CHOL = dyslipidemia; DVT/PE = deep vein thrombosis/pulmonary embolism.

* Adjusted for age, race, sex, education, household net worth, region of the country, glaucoma, ocular hypertension, exfoliation syndrome, cataract, pseudophakia, macular degeneration, obstructive sleep apnea, dementia, mood changes, myocardial infarction, congestive heart failure, peripheral vascular disease, stroke, cancer, hypercoagulable state, the use of oral anti-coagulation medications, deep vein thrombosis/pulmonary embolism, migraine, metabolic syndrome (includes HTN, diabetes mellitus, dyslipidemia alone and in combination), and the Charlson Co-Morbidity Index.

†

Compared with whites.

‡

Compared with less than a high school diploma; *P* for trend = 0.61.

§

Compared with <\$25 000 household net worth; *P* for trend = 0.02.

||

Compared with male.

Dabei gibt es drei Gründe, die zur Unterschätzung der Prävalenz von RVV führen: Erstens können Fälle von RVV in der Standardfotographie übersehen werden, v.a. wenn es schon zu einer Reperfusion von nicht-ischämischen Bereichen gekommen ist. Zweitens können manche peripheren Venenverschlüsse bei der nicht-mydiatischen Fotoaufnahme übersehen werden, da bei dieser Studie nur die nicht-mydiatische Fotoaufnahme als Kriterium für die Prävalenz herangezogen wurde. Drittens könnten einige Patienten so lange nicht zu der Studie einwilligen, bis es durch den RVV zu einer erheblichen Beeinträchtigung ihrer Lebensumstände kommt(6). Dadurch könnten der Studie einige Fälle entgehen, die jedoch mit in die Auswertung eingehen sollten.

2.1.2. Risikofaktoren

Die klassischen Risikofaktoren bestehen aus hohem Blutdruck, Dyslipidämie, Diabetes mellitus und Nikotinkonsum. In diesem Kontext kann man den RVV als manifestiertes Symptom einer systemischen Artherosklerose bezeichnen(26-28).

Tabelle 2: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Krankheiten(6)

Cardiovascular risk factors and diseases	Men, % (n)	Women, % (n)
Smoking	21.1 (1368)	18.2 (1172)
Arterial hypertension	54.5 (3539)	44.9 (2899)
Diabetes mellitus	9.3 (602)	5.5 (355)
Dyslipidemia	36.7 (2388)	22.3 (1442)
Obesity	26.3 (1708)	24.1 (1558)
Family history for myocardial infarction	15.3 (996)	17.9 (1158)
Family history for stroke	7.1 (462)	9.1 (590)
Medicated heart failure	1.4 (88)	1.3 (85)
Myocardial infarction	4.5 (293)	1.3 (86)
Coronary heart disease	6.5 (421)	2.0 (130)
Peripheral artery disease	3.7 (237)	3.4 (203)
Stroke	2.4 (153)	1.3 (87)
Atrial fibrillation	3.7 (243)	1.7 (111)

Mehr als 90 % der RVV-Patienten haben/hatten einen oder mehrere kardiovaskulären Risikofaktoren. Ihnen war über ihren arteriellen Bluthochdruck und eine eventuelle Behandlungsbedürftigkeit häufig nichts bekannt. Dabei wurde eine Relation zwischen einem ZVV, dem Alter sowie einer Schlaganfall-spezifischen Familiengeschichte gefunden. Bei den VAV gab es eine hohe Wirkbeziehung zwischen Bluthochdruck und Vorhofflimmern. Hierbei ist für den RVV relevant, dass beim Vorhofflimmern ein thrombotisches Ereignis bzw. eine Arteriosklerose oder eine Kombination aus beidem die Ursache sein kann(6). Zudem gibt es einen Zusammenhang zwischen RVV und einem erhöhten Risiko eines Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern(29). Daher kann ein RVV als frühes thrombotisches Ereignis bei der Befunderhebung bei Patienten mit Schlaganfallrisiko gedeutet werden(7).

Dies geht einher mit Studien, die sich auf die Relation zwischen venösen Thrombosen und Arteriosklerose spezialisiert haben(24, 28, 30-34). Einen besonderen Einfluss auf den RVV haben kardiovaskuläre Erkrankungen, durch die vorbelastete Menschen 3-5 Mal häufiger einen RVV erleiden als Gesunde. Aufzuzählen sind da-

bei der arteriellen Hypertonie mit einem Faktor 3, Hyperlipidämie 2,5, koronare Herzkrankheit, Nikotininhalation und Adipositas, abgelaufener Apoplex 1,4 und periphere arterielle Verschlusskrankheit 1,8(12).

Umgekehrt kann aber auch ein RVV hinweisend auf allgemeine Erkrankungen sein. So konnte gezeigt werden, dass bei gesunden RVV-Patienten ein relatives Risiko (RR) besteht, innerhalb von 10 Jahren an arterieller Hypertonie (RR= 1,4), an Diabetes (RR= 1,5), an einer Herzerkrankung (RR= 1,4) oder an einem zerebrovaskulären Leiden (RR= 1,5) zu erkranken.

Den systemischen Risikofaktoren gegenüberstehend gibt es auch die okulären Risikofaktoren. Der bedeutendste ist hierbei das Glaukom, das Risiko für einen RVV liegt dabei um den Faktor 5-7 höher. Bis zu 70 % der Patienten mit RVV leiden an einem Glaukom. Weitere Faktoren sind eine durch Morbus Behcet, Lupus erythematodes oder okklusive Vaskulitis bedingte Vaskulitis der retinalen Venen. Beim RVV scheint es im Vergleich zu einer diabetischen Retinopathie oder einer AMD ein Ende der Erkrankungsphase zu geben. Dies bedeutet aber nicht, dass er nicht behandelt werden muss, da ohne Behandlung ein schlechterer Endvisus zu erwarten ist(12).

Der RVV kann durch eine Kombination von drei systemischen Veränderungen verursacht werden, die auch als Virchow Dreiklang bekannt sind(35). Das Konzept nach Virchow enthält folgende drei Faktoren, die den Organismus anfällig für Thrombosen machen: Endotheliale Schäden, anormaler Blutfluss und Hyperkoagulation. Einige andere Studien beschreiben dabei systemische Erkrankungen, die das Risiko für endotheliale Schäden und abnormen Blutfluss erhöhen(16-18, 20, 22, 32, 36-41). Dabei wird auf Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes Mellitus und Herzkrankheiten eingegangen und diese ins Verhältnis mit RVV gesetzt(24).

In der Studie nach Newman-Caesy wurden Risikofaktoren im Verhältnis zu ZVV betrachtet. Dabei wurde entdeckt, dass Hypertonie, Schlaganfall, Hyperkoagulation, afro-amerikanische Rasse und ein Endorgan-Schaden das Risiko von ZVV erheblich steigern(42). Differenzieren kann man die Risikofaktoren von ZVV zu VAV, da sich die Eigenschaften und unterschiedlichen anatomischen Beziehungen entlang der retinalen Venolen im Verhältnis zum ZVV unterscheiden(24).

Tabelle 3: Vergleich der Risikofaktoren von VAV und ZVV(24)

Risk Factor	Adjusted HR for BRVO [95% Confidence Intervals], <i>P</i>	Adjusted HR for CRVO [95% Confidence Intervals], <i>P</i>
Artery compressing vein (arteriosclerosis)		
Cerebrovascular accident	1.34 [1.18–1.51], <0.0001	1.45 [1.24–1.70], <0.0001
Myocardial infarction	1.00 [0.85–1.18], 0.98	0.73 [0.57–0.92], 0.01
Congestive heart failure	1.07 [0.94–1.21], 0.31	0.98 [0.83–1.15], 0.79
Metabolic syndrome		
Only HTN	1.78 [1.36–2.32], <0.0001	1.65 [1.13–2.41], 0.01
Only DM	1.49 [0.74–2.97], 0.26	0.95 [0.29–3.08], 0.93
Only CHOL	0.95 [0.71–1.27], 0.71	1.03 [0.68–1.54], 0.90
DM + HTN	1.63 [1.16–2.31], 0.0006	1.83 [1.16–2.90], 0.01
CHOL + HTN	1.36 [1.07–1.73], 0.01	1.45 [1.04–2.04], 0.03
DM + CHOL	1.37 [0.90–2.10], 0.15	1.52 [0.86–2.71], 0.15
DM + CHOL + HTN	1.44 [1.12–1.84], 0.005	1.57 [1.11–2.23], 0.01
Endothelial damage		
Peripheral vascular disease	1.02 [0.91–1.13], 0.80	1.16 [1.00–1.34], 0.04
Hypercoagulable state		
DVT/PE	0.98 [0.71–1.35], 0.91	0.86 [0.55–1.34], 0.50
Hypercoagulable state	1.43 [0.84–2.44], 0.19	2.46 [1.41–4.29], 0.002
Oral anticoagulation	1.11 [0.98–1.25], 0.10	1.04 [0.89–1.22], 0.63
Cancer	0.88 [0.77–1.00], 0.06	0.95 [0.80–1.13], 0.59

BRVO = branch retinal vein occlusion; CHOL = dyslipidemia; CRVO = central retinal vein occlusion; DM = diabetes mellitus; DVT/PE = deep vein thrombosis/pulmonary embolism; HR = hazard ratio; HTN = hypertension.

Models were run with the same covariates as follows: Age (as the time axis), race, sex, education, household net worth, region of the country, glaucoma, ocular HTN, exfoliation syndrome, cataract, pseudophakia, macular degeneration, obstructive sleep apnea, dementia, mood changes, myocardial infarction, congestive heart failure, peripheral vascular disease, stroke, cancer, hypercoagulable state, the use of oral anti-coagulation medications, deep vein thrombosis/pulmonary embolism, migraine, metabolic syndrome (includes HTN, diabetes mellitus, dyslipidemia alone and in combination), and the Charlson Comorbidity Index. Models were run using the same inclusion/exclusion criteria except that nonincident cases of CRVO were excluded in the CRVO analysis¹⁹ and nonincident cases of BRVO were excluded from the BRVO analysis.

Nach Kontrolle der Studienergebnisse wurde erkannt, dass keine der Grunderkrankungen, die mit einer Hyperkoagulation in Beziehungen stehen könnten, wie Krebs, Lungenembolie, orale Antikoagulanzen oder schweren Venenthrombosen einen erheblichen Risikofaktor für VAV darstellen. Hingegen waren die Risikofaktoren, die in Beziehung zu abnormem Blutfluss oder zu endothelialen Schäden stehen, von schwerwiegenderer Natur. Patienten mit alleiniger Hypertonie hatten ein 78 % höheres Risiko für VAV, bei einem Schlaganfall war es 34 % höher. Auch Migräne kann zu einem Vasospasmus führen und einen abnormen Blutfluss in der Retina verursachen. Allerdings ist Hypertonie mit Abstand der wesentlichste Risikofaktor für die Erkrankung von VAV. Im Vergleich liegt die Erhöhung des Risikos bei Beteiligung von Hypertonie mit Dyslipidämie bei 36%, während bei alleiniger Dyslipidämie keine signifikante Erhöhung des Risikos erkennbar ist. Bei einem Glaukom liegt die Gefahr der Erkrankung von RVV bei 31 % im Vergleich zu Patienten ohne einem Glaukom(24).

Bei den Ergebnissen in der Studie nach Stem et al. wurden einige interessante Unterschiede und Gemeinsamkeiten an Risikofaktoren zwischen ZVV und VAV gefunden(42). Bei der Studie wurden lediglich Patienten mit früheren ZVV's in der ZVV-Studie oder mit früheren VAV's in der VAV-Studie ausgeschlossen, andere Faktoren waren dabei gleich. Dabei waren Hypertonie und Schlaganfall Risikofaktoren für beide Varianten des RVV. Hyperkoagulation war aber nur für den ZVV ein wesentlicher Risikofaktor(42). Somit gelten alle drei Komponenten des Virchow Dreiklang für den ZVV, für den VAV nur anormaler Blutfluss und endothelialer Schaden. Weiterführend hat Glueck et al. einen Zusammenhang zwischen hohen Serum Homocystein-Werten sowie Anticardiolipin Antikörper Titer und der vermehrten Häufigkeit der Parameter bei RVV-Patienten gefunden(43). In der Studie nach Napal wurde Hyperhomocysteinämie bei 36,5 % der Patienten gefunden, was mit anderen Studien korreliert, in de-

nen der Wert zwischen 34 % und 49 % variiert(44).

2.1.3. Klinik und Pathogenese

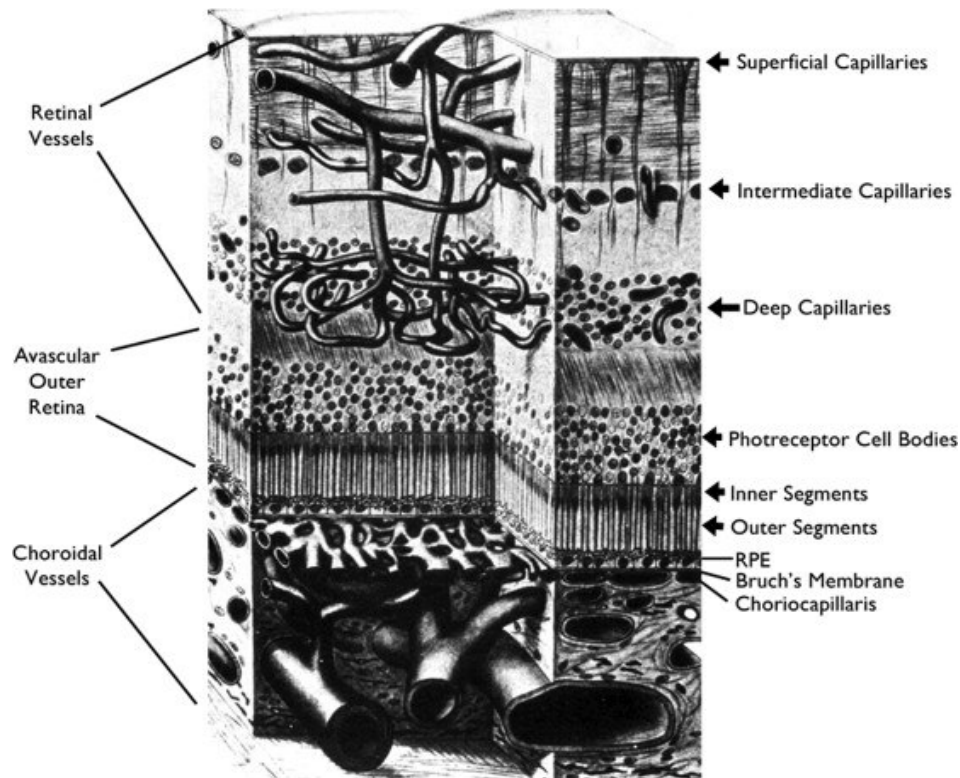
Die RVV ist eine Visus-beeinträchtigende Krankheit, bei der der Visus von RVV-Patienten deutlich schlechter ist als bei gesunden Menschen. Ein Drittel von ihnen hat einen Visus von logMAR von 1.0 (entsprechend 0,1 dezimal) oder schlechter. Bei einem Viertel bzw. der Hälfte der Patienten war der Visus bei Vorliegen eines ZVV oder VAV zumindest bei 0,1 oder besser, was mit anderen Studien korreliert(23, 45). Frühere Studien zeigten, dass Personen mit intraokulärem Druck und/oder Glaukomen in der Anamnese eine höhere Prävalenz für RVV haben als Patienten mit unauffälliger Patientengeschichte. In der Beaver Dam Eye Study wurde eine Beziehung zwischen ZVV und Glaukomen sowie VAV und intraokulärem Druck bzw. okulärem Hochdruck aufgezeigt(16, 21, 46). In der Studie nach Ponto et al. wurden keine Unterschiede im intraokulärem Druck und der zentralen kornealen Dicke zwischen Gesunden und RVV-Patienten beobachtet (gleiches wurde bei Azar et al. beobachtet(47)). Zusammenfassend zeigt sich, dass RVV-Patienten einen erheblichen Sehverlust, meist unilateral, aufgrund ihrer Krankheit erleiden(6).

Der Hauptgrund für den Visusverlust bei Patienten mit RVV ist ein Makulaödem, das von einem erhöhten intravenösen Druck hinter dem Verschluss verursacht wird mit der Konsequenz, dass Flüssigkeit in die Umgebung der Retina austritt(48).

Die Grundlagen der Pathogenese bildet die Anatomie des Auges:

Während die retinale Zentralarterie gemeinsam mit dem optischen Nerv in das Auge eintritt und ein Geäst von Gefäßen auf der Oberfläche des Nervs bildet, sendet es gleichzeitig ein Geflecht von Arteriolen entlang der Oberfläche der Retina bis an die äußeren Grenzen aus. Die endothelialen Zellen der retinalen Venen haben enge Verbindungen und einen speziellen vesikulären Transport, der den Übertritt von Plasma und seinen Bestandteilen in den interstitiellen Raum der Retina limitiert und eine innere Blut-Retina-Schranke bildet. Da die retinalen Gefäße in den inneren Netzhautschichten liegen, entwickelt sich das Ödem hauptsächlich in diesen inneren Schichten.

Abbildung 1: Schematische Darstellung der vasikulären Versorgung der Retina(48)



The **retinal arteries** branch to form the superficial capillary bed near the surface of the retina and send penetrating branches to form the intermediate and deep capillaries. **Retinal** vessels supply the inner two-thirds of the retina with oxygen and nutrients. The outer third of the retina which consists of photoreceptor outer and inner segments and cells bodies is avascular. It receives oxygen and nutrients from the choroidal circulation. Large choroidal vessels branch and become progressively smaller until they form the choriocapillaris which is fenestrated and allows plasma to pool along Bruch's membrane. The RPE, which has barrier characteristics prevents fluid from entering the outer retina but allows oxygen and nutrients to enter.

caption

Die Pathogenese des RVV wird bis heute noch nicht genau verstanden(30). Der pathologische Prozess, der die retinalen Venolen zerstört, kann auf Verengungen der Venen beruhen und daher zu einer retinalen Ischämie und/oder Beeinträchtigungen der Barriereigenschaften von retinalen Endothelzellen führen und im Verlauf dann eine übermäßige Gefäßdurchlässigkeit verursachen(48). Sollten nun die retinalen Venen durch eine endotheliale Dysfunktion gefährdet sein, kann es durch Druck von verdickten Arterien zum Verschluss der Venen kommen(24). Schwere retinale Ischämien können die Ausbildung retinaler Neovaskularisationen auslösen, welche durch Wachstum in den Glaskörperraum und folgende Kontraktion zur Netzhautablösung führen können. Krankheiten, bei denen dieser pathologische Prozess auftritt, werden als ischämische Retinopathien bezeichnet und beinhalten neben den RVV zum Beispiel die diabetische Retinopathie und viele weitere(48).

Smith et al. hat 1994 an Mäusen getestet, inwiefern das Modell der sauerstoff-induzierten, ischämischen Retinopathie verwendet werden kann, um molekulare Signalwege in der retinalen Neovaskularisation aufzuklären. Dabei geht man von einem initialen, hypoxischen Retinagewebe aus, da sich die retinalen Venen erst postnatal entwickeln. In Folge dessen kommt es zu einer Hochregulierung der hypoxisch-regulierten Genprodukte, dem Vascular Endothelial Growth Factor. Betrachtet man die Entwicklung von neonatalen Mäusen in einer sehr sauerstoffreichen Umgebung, so kann man eine Reduktion der Konzentration an VEGF in der Retina beobachten. Diese Reduktion verursacht eine stockende Entwicklung bzw. Rückentwicklung der neu gebildeten Gefäße in der Retina, da die neonatalen Blutgefäße im Gegensatz zu erwachsenen Blutgefäßen auf die Anwesenheit des VEGF-Körpers angewiesen sind. Gibt man die Mäuse wieder in eine Umgebung mit normaler Raumluft, wird die schwach durchblutete Netzhaut stark hypoxisch und die VEGF-Produktion wird so stark angeregt, dass sie das normale Niveau übersteigt und eine retinale Neovaskularisation verursacht(48).

2.2. Diabetische Retinopathie

Diabetes Mellitus Typ 2 ist eine der am häufigsten auftretenden metabolischen Erkrankungen(49). Die Prävalenz, das Lebensrisiko und die Ausbildung von Nebenerkrankungen hängen von dem Stärkegrad der Erkrankung ab(50-53). Dabei können mikro- wie auch makrovaskuläre Probleme auftreten, wie Koronarerkrankungen, Schlaganfälle, Neuro- oder Nephropathien und speziell in unserem Fall Retinopathien(51, 53-56).

2.2.1. Definition und Epidemiologie

Die diabetische Retinopathie ist eine der mikrovaskulären Hauptkomplikationen bei Diabetes und der Hauptgrund für einen erheblichen Sehverlust unter der arbeitenden Bevölkerung(57). Die diabetische Retinopathie wird allgemein in Anfangsstadien der

Vasoregression und in darauffolgende Stadien der Reaktionsangiogenese und/oder in erhöhte Durchlässigkeit geteilt(58).

Durch verschiedenste Einflussfaktoren wie bevölkerungsspezifische Merkmale, Aufnahme- und Darstellungstechniken und Art der Studie wird der Vergleich von Prävalenzstudien erschwert. Je nach untersuchtem Land und/oder Studie schwankt die Prävalenzrate von 40,3% in den USA(59), 33,2% in den USA(60), 28% in Spanien(61) bis zu 10,8% in Frankreich(61). Weitere Studienresultate zeigten, dass 3,4% der Patienten mit Glaukomen an diabetischer Retinopathie leiden und 3,9% entweder eine diabetische Retinopathie oder eine mit Diabetes vergesellschaftete, ophtalmologische Manifestation zeigen(62). Diese Ergebnisse gehen einher mit anderen Studien, die ebenfalls zeigten, dass die Prävalenz bei 3,4% der Amerikaner über 40 Jahren liegt(59). Bei einer „population-based“ Studie in der Primärversorgung wurde die ophtalmologische Untersuchung direkt durch Fachärzte durchgeführt und diese dokumentierten eine Prävalenz der DR von 5,8%(63). Im Gegensatz dazu fand man Studien, die Patienten mit Diabetes mit einer „normalen“ retinalen Fotografie untersuchten und Ergebnisse mit einer Bandbreite von 10,1% bis 48,1% lieferten(61).

Dabei spielt aber auch die anhaltende Dauer der Erkrankung Diabetes für die Entstehung und Entwicklung einer Retinopathie eine wichtige Rolle. So entwickelt sich bei 8% der Patienten mit einer 3-jährigen Diabeteserkrankung vom Typ 2 eine Retinopathie, 25 % bei 5 Jahren, 60% bei 10 Jahren und 80% bei 15 Jahren(64). Einige Studien(65-67) zeigten auch, dass das männliche Geschlecht eine größere Prävalenz für DR zeigt wie das Weibliche.

2.2.2. Risikofaktoren

Sowohl das Auftreten als auch die Schwere einer DR ist größtenteils von kardiovaskulären Risikofaktoren abhängig(68). Da das Risiko für DR mit fortwährender Dauer der Grunderkrankung steigt, kann man den dadurch resultierenden Sehverlust durch jährliche Kontrollen und Früherkennung erheblich reduzieren(69). Schlechte Kontrol-

le der Glucosekonzentration(70), Bluthochdruck(70), Fettstoffwechselstörungen(71) und Makroalbuminurie(72) wurden unter anderem als Risikofaktoren definiert.

Obwohl in einigen Studien(73-75) erwähnt wurde, dass arterielle Hypertonie ein unabhängiger Risikofaktor ist und dass durch Verminderung des Blutdrucks auch das Risiko für DR reduziert werden kann, wurde in der Studie nach Liu et al. keine Beziehung zwischen Blutdruck und der Inzidenz von DR gefunden(69). Zudem stellt auch eine mangelnde Kontrolle und Therapie des Glucoselevels bei Diabetes einen Risikofaktor für DR dar(76). Folglich handelt es sich bei HbA1c, Hyperglykämie und Blutdruck um veränderbare Risikofaktoren, während hingegen die Dauer der Erkrankung und Ethnizität unveränderbare Risikofaktoren darstellen(77). Bei höheren Konzentrationen von HbA1c kann man eine erhöhte Prävalenz von DR feststellen, während man bei einem höheren LDL-Cholesterol-Level eine verminderte Prävalenz entdeckt hat(78, 79). In Abstimmung mit einer aktuellen Analyse der globalen Prävalenz und Risikofaktoren von DR kann postuliert werden, dass Blutdruck, Fettstoffwechselstörungen und Hyperglykämie Risikofaktoren für alle Stadien der DR darstellen. Bei dem Faktor Blutdruck steigt die Wirkung auf die DR mit der Schwere der DR(77).

Das metabolische Syndrom geht dem Typ-2-Diabetes voraus und enthält unter anderem die Komponenten Übergewicht und Fettstoffwechselstörungen, die beide Risikofaktoren für eine DR darstellen. Nach einer geeigneten Adipositaschirurgie verbessert sich auch die retinal, endotheliale Dysfunktion(80). Deshalb kann Übergewicht eine Ursache für DR sein, allerdings gibt es hierzu kontroverse Studienergebnisse(81, 82).

Auch Rauchen kann zum Thema Risikofaktoren genannt werden. Jedoch gibt es hier unterschiedliche Ergebnisse, die sogar so weit gehen, dass Studien berichten, dass Rauchen vor DR schützt(70,83).

Einer der größten Risikofaktoren für diabetische Makulaödeme ist aber Makroalbuminurie. In diesen Fällen haben die Patienten, die an einer DR erkrankten, einen erhöhten Albuminspiegel und eine verminderte eGFR. Sowohl eine auf Diabetes zurückzuführende Nierenerkrankung als auch eine DR sind abhängig von einer endothelialen Dysfunktion. Dabei ist es möglich, dass mikrovaskuläre Läsionen parallel in

Auge und Niere auftreten können. Daher ist eine diabetes-basierte Erkrankung der Niere als Risiko für eine DR einzustufen(79). Dies ist deswegen wichtig zu diagnostizieren, da diese Untergruppe an Patienten einem außergewöhnlich schweren klinischen Verlauf unterliegt und zudem nicht von einer intravitrealen Therapie profitiert, solange nicht die Albuminurie medizinisch verbessert wurde(84). Dazu hat Knudsen et al. einen Zusammenhang von Albuminurie und der Menge an transkapillären Albumin mit diabetischen Makulaödemen gefunden(85).

2.2.3. Klinik und Pathogenese

Das Risiko, an einem Makulaödem zu erkranken, ist bei Endorganschäden als Folge von Diabetes um ca. 36 % erhöht im Vergleich zu Endorganschäden, die aus anderen Gründen entstanden sind. Der Wirkungsmechanismus wird wie folgt beschrieben: je schlechter der Patient eingestellt ist, desto mehr reaktiver Sauerstoff liegt im Blutstrom vor, der eine wichtige Rolle in der inflammatorisch, diabetisch induzierten Artherosklerose, bei endothelialen Schäden und kardiovaskulären Erkrankungen spielt. Diabetes Mellitus kann dadurch auch endotheliale Dysfunktionen verursachen.

Eine verminderte retinale Durchblutung, die durch eine Verengung der Arterien entsteht, ist eine der ersten beobachteten Veränderungen bei einer DR(86). Dadurch kommt es zu einer geringeren Netzhautdurchblutung und eine Reihe von biochemischen und metabolischen Reaktionen werden initiiert. Dabei sollen vor allem vier biochemische Reaktionen genannt werden: erhöhte Polyol-Reaktion, erhöhte „advanced glycation endproduct“ Bildung, Aktivierung von Proteinkinase C Isoformen und eine erhöhte Hexosamine-Reaktion(87). Kommt es nun zu einer Fehlregulation dieser Reaktionen, bilden sich freie Radikale in den Mitochondrien, es entwickelt sich eine Erhöhung des oxidativen Stresses, es wird das Renin-Angiotensin-System aktiviert und jeder dieser Wege führt zu einer Erhöhung der Wachstumsfaktoren und von inflammatorischen Zytokinen. Die Folgen davon sind eine verringerte Gefäßwandintegrität, eine erhöhte Gefäßpermeabilität, eine Verengung des Lumens bis hin zur Ischämie(88). Weitergehend ist der retinale Perizytenverlust ein charakteristisches Zeichen der DR und verursacht eine Degeneration von endothelialen Zellen, eine mikrovasikuläre Destabilisation sowie Durchblutungsveränderungen(89). Bei Hyper-

tonie zusammen mit einer Verdickung der Basalmembran kann die enge Verbindung zwischen Perizyten und endothelialen Zellen unterbrochen werden und dadurch eine Perizytenapoptose entstehen. Dies kann dann zu Aussackungen der Gefäße in Form von Mikroaneurysmen und zu einem vermehrten Wachstum neuer Venen führen(90). Diese Gefäßveränderungen führen zu einer Ischämie mit einer Freisetzung proangiogener Faktoren wie zum Beispiel dem VEGF-Faktor. Dessen vermehrte Bildung ist auf die Hypoxie zurückzuführen(91,92).

Obwohl schon bei einigen Tierversuchen an Mäusen retinale Veränderungen während einer Diabeteserkrankung beschrieben wurden, konnte noch keine genaue Pathogenese am Menschen beschrieben werden(93).

Klinisch hat die DR zwei vorrangige Stufen(94,95). Die erste wird nicht-proliferative DR genannt und wird durch mikrovaskuläre, retinale Veränderungen charakterisiert, wie Perizytenverlust, Verdickung der Basalmembran, Bildung von Mikroaneurysmen und intraretinalen Veränderungen. Die zweite proliferative Stufe der DR ist charakterisiert durch die Bildung von neuen Blutvenen auf der Oberfläche der Retina. Das wiederum führt zu fibrovaskulären Veränderungen, zu einer Netzhautablösung und letztlich zur Erblindung(96). Zusätzlich dazu ist eine Neurodegeneration in der Retina von Diabetespatienten durch den Verlust von spezifischen Zellen und einer Reduktion der Dicke der Retina angezeigt(97).

2.3. Diagnostik

Zu den beiden näher ausgeführten bildgebenden Diagnostikverfahren, FAG und SD-OCT, müssen im Rahmen der Erstvorstellung und der Diagnosefindung weitere wichtige Untersuchungsschritte eingehalten werden. Zu der augenärztlichen Diagnostik gehören die Betrachtung von Visus, Messung des Augeninnendrucks, Testung der Pupillenreaktion, die Inspektion des Kammerwinkels sowie eine Beurteilung des vorderen und hinteren Augenabschnitts in Pupillenweitstellung. Neben diesen augenärztlichen Befunden ist in vielen Fällen auch eine internistische Abklärung der kardiovaskulären Risikofaktoren erforderlich(12).

Tabelle 4: Empfohlene Untersuchung bei Patienten mit frisch diagnostiziertem retinalen Venenverschluss(12)

Untersucher	Erforderliche Untersuchungen
Augenarzt	Visus
	Relativer afferenter Pupillendefekt (RAPD)
	Diagnostik Augeninnendruck/Glaukom/okuläre Hypertension
	Komplette Untersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnitts inklusive Gonioskopie wegen Rubeosis
	Optische Kohärenztomographie bei Verdacht auf Makulaödem
	Fluoreszeinangiographie, sobald eine ausreichende Beurteilbarkeit der (peripheren) Perfusion möglich ist (z. B. aufgrund von dichten Blutungen)
Internist	Blutbild, Blutzucker, Blutfette
	Elektrokardiogramm (EKG)
	Evtl. Belastungs-EKG
	24hBlutdruckmessung
	KarotisDoppler
	Herzechokardiographie
	Gerinnungsanalyse bei Patienten < 45 Jahre

2.3.1. Fluoreszein-Angiographie (FAG)

Die FAG ist eine wichtige Technik in der Beurteilung einer diabetischen Retinopathie oder anderer retinaler Venenverschlüsse. Sie wurde 1961 das erste Mal beschrieben und hielt Einzug in die Augenheilkunde 1967 durch Gas(98). Bei der FAG wird eine Mischung aus Natrium-Floureszein in einer sterilen flüssigen Lösung intravenös verabreicht. Dabei ist der Großteil des Floureszein im Blut proteingebunden und lediglich 20 % liegen frei löslich vor. Beleuchtet man nun das im Blut befindliche Floureszein mit blauem Licht (ca. 480 nm), emittiert es gelb-grünliches Licht (ca. 525 nm). Benötigt werden dann noch spezielle Kameras die andere Wellenlängen filtern und nur das gewünschte emittierte Licht hindurchlassen(99,100).

Durch die Fluoreszeinangiographie kann eine retinale Ischämie, Mikroaneurysmen, eine vergrößerte vaskuläre foveale Zone oder abnorme Blutgefäße nachgewiesen werden. Ebenfalls kann ein Leck von Gefäßen durch die ungebundenen Fluoreszein-Moleküle visualisiert werden(12,100). Als Grad der Ischämie wird die Fläche der nicht perfundierten Areale im Verschlussgebiet herangezogen. Dabei kann man durchaus die ischämische Fläche in Bereich der Makula mit einberechnen, jedoch bezieht sich die Beurteilung vor allem auf die peripheren Gebiete. Venen füllen sich typischerweise erst ca. 10 s nach der Arterie. Bei verlängerter Zeit liegt meist ein venöses Abflusshindernis vor, bei über 20 s spricht man von einem ischämischen Verschluss. Bei einem frischen Verschluss überwiegt die Leckage, avaskuläre Areale werden erst nach längeren Zeitabschnitten entdeckt, oftmals werden sie anfangs auch durch vorliegende retinale Blutungen bedeckt. Von einem intermediären Typ spricht man dann, wenn die Beurteilbarkeit des Verschlusstyps aufgrund von flächendeckenden, überlagernden Blutungen noch nicht gegeben ist. Einen Fortschritt in der FAG bietet die sogenannte Weitwinkelangiographie, die die klassische 7-Feld-Angiographie dadurch ergänzt, dass die Aufnahmen mittels spezieller Objektive bis zur Ora serrata reichen. Die Unterscheidung von peripher dünnen Gefäßen und einer retinalen Ischämie ist jedoch oft schwierig(12,101).

Es gibt auch die Hypothese, dass gerade diese peripheren, nicht durchbluteten Gefäße eine Quelle des VEGF-Faktors sein könnten(102). Dabei kam der Gedanke auf, theoretisch durch gezielte PRP dieser Areale die VEGF-Freisetzung zu verhindern und so eine Verbesserung von Makulaödemen zu erzielen(103,104).

Während einige Studien(102,105-107) die Wichtigkeit der Verwendung der Weitwinkelangiographie bei peripheren Ischämien dokumentieren, wurde in früheren Studien der ischämische Index durch Einkreisen der nicht perfundierten Kapillare im arterio-venösen Phasenbild mit der Messfunktion durch Dividieren der Pixel im Gesamtbildbereich berechnet. Durch die neue Untersuchungsmethode konnte man einen direkten Zusammenhang zwischen dem ischämischen Index und der aufsteigenden Schwere von diabetischer Retinopathie nachweisen(108).

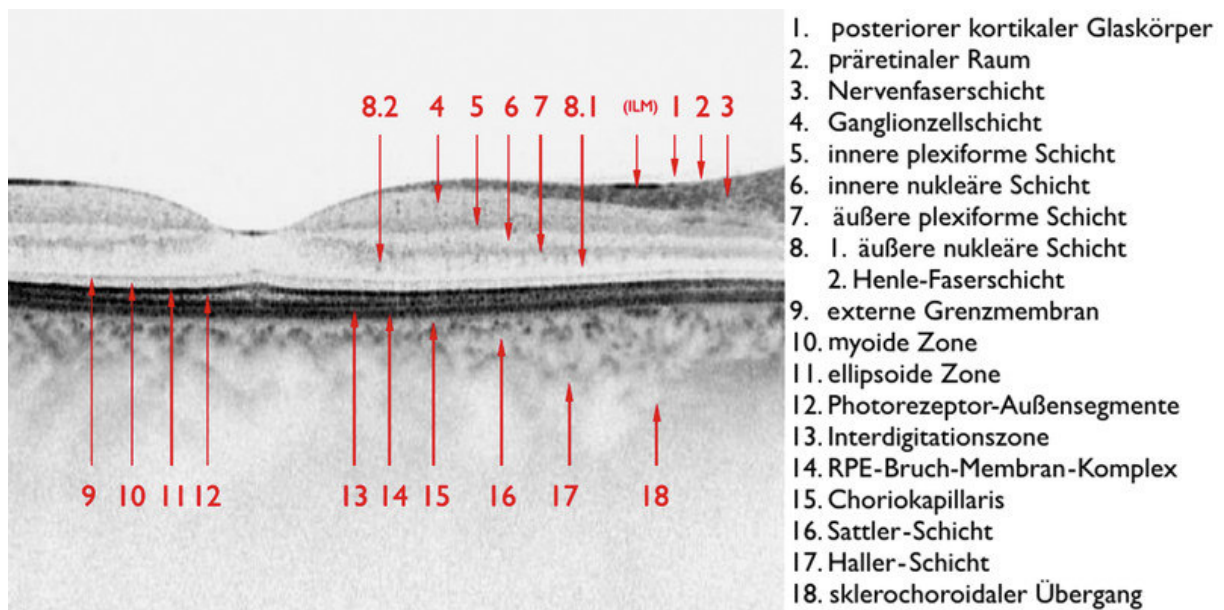
Problematisch stellt sich jedoch die Situation mit der kugelförmigen inneren Oberfläche des Auges dar, da sie nicht als flache Oberfläche ohne Verzerrung darstellbar ist(109). Diese Verzerrung von peripheren Bildern wächst mit zunehmender Entfernung vom Zentrum, weshalb die Verzerrung herausgerechnet werden sollte, um eine Diskrepanz von undurchbluteten Gebieten in Bildern, dem ischämischen Index sowie den vorhandenen Dimensionen des Auges zu vermeiden(110).

Bei der Bewertung der Weitwinkelangiographie sollte zudem auch bedacht werden, dass es verschiedenste Gründe für die Variabilität verschiedener Ergebnisse aufgrund nicht quantifizierbarer Gebiete der Ischämie, Artefakten oder individuellen Besonderheiten gibt. Ebenfalls lässt sich die Annahme, dass die Retina eine vollständige Kugel ist sowie die Interpretation der Angiographie durch Ärzte als Limitation in der Beurteilung sehen(110). Der Nutzen der FAG ist auch bei der Darstellung von tiefgehenden retinalen und choroidalen Venen begrenzt(100).

2.3.2. Optische Kohärenztomographie

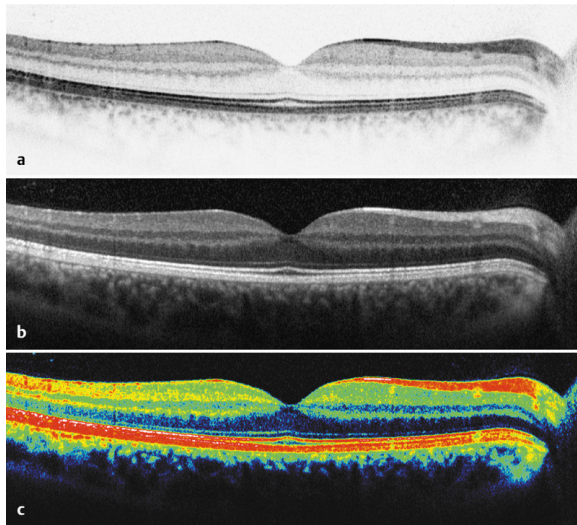
Eine weitere bildgebende Technik stellt die Optische Kohärenztomographie dar, die eine Beurteilung der Netzhautmorphologie mit mikroskopischer Auflösung erlaubt(111). Seit sie 1996 kommerziell auf dem Markt erhältlich ist, wurde sie stetig verbessert und dient heute als eine der Hauptuntersuchungen in der Vielzahl von retinalen Erkrankungen, als Methode zur Quantifizierung von Makulaödemen und in Zusammenhang mit der anti-VEGF Therapie als wichtigstes Kontrollinstrument von Makulaödemen im Verlauf(100). In dem nachfolgenden Bild wird die aktuelle Klassifikation der sichtbaren Schichten im OCT dargestellt, jedoch unterliegen einige der Schichten lediglich einer vorläufigen Einteilung und bedürfen einer weiteren Evaluation.

Abbildung 2: SD-OCT Terminologie(112)



Wie die Sonographie mit Schall funktioniert das OCT durch Aussendung von Licht und misst dabei die Zeit, die das vom Untersuchungsobjekt reflektierte Licht braucht. Durch das sehr schnelle Scannen der OCT-Lichtquelle über der Makula werden verschiedene Scans gewonnen und nachträglich kombiniert, um ein lineares Bild zu bilden. Da das Licht zu schnell ist, um es direkt messen zu können, muss indirekt durch die sogenannte „Low coherence interferometry“ gemessen werden(113). In neueren OCT's wird das Signal unter Verwendung eines stationären Referenzarms erfasst, was eine erheblich schnellere Belichtungsgeschwindigkeit erlaubt. Diese neuen OCT-Geräte werden auch als „spectral-domain OCT“ bezeichnet(114). Eine sinnvolle SD-OCT Messung erfordert spezielle Trackingverfahren um eine eindeutige Zuordnung des Signals zur retinalen Lage gewährleisten zu können, weil es jederzeit Augenbewegungen gibt. Der sogenannte A-Scan bei der SD-OCT ist eine punktförmig senkrechte interferometrische Vermessung der Retina. Führt man nun multiple A-Scans in einer Reihe durch, erhält man den B-Scan und durch mehrere B-Scans ergibt sich ein Volumenscan, dessen Qualität abhängig von der Anzahl der A- und B-Scans ist. Erhöht man die Quantität, so steigt in diesem Fall auch die Qualität. Wenn die Scans ausreichend nah einander liegen, dann kann daraus auch eine dreidimensionale Projektion erstellt werden(115). Nachstehend werden die verschiedenen Darstellungsweisen eines OCT- Bildes aufgezeigt, wobei man sich darüber einig ist, dass die farbkodierte Version Details überdecken kann und deswegen suboptimal ist:

Abbildung 3: SD-OCT-Darstellung(115)



SD-OCT-Darstellung für die Auswertung. a Schwarzer SD-OCT-Scan auf weißem Hintergrund. b Weißer SD-OCT-Scan auf schwarzem Hintergrund. c Farbkodierte Darstellung.

Durch diese hochauflösende Spectral-Domain-OCT können Veränderungen im Bereich der Photorezeptorinnen- und außensegmente oder der Membran limitans externa erkannt werden, die zu einem (irreversiblen) Visusverlust führen, obwohl sich die foveale Senke nach der Therapie wieder (fast) normal darstellen kann(112).

Das OCT bietet viele Vorteile, unter anderem, dass es eine nicht-invasive Technik ohne Kontakt zum Patientenauge ist, eine genaue Darstellungsweise hat und nur eine geringe Zeit in Anspruch nimmt. Zudem können Patienten mit ungeweiteten Pupillen untersucht werden. In Bezug auf die FAG können ebenfalls Vor- und Nachteile abgegrenzt werden:

Tabelle 5: Vergleich von SD-OCT und FAG(115)

<i>Vorteile der SD-OCT gegenüber der FAG</i> nichtinvasives Verfahren mit Verzicht auf einen potenziell allergenen Farbstoff und die dafür erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen Verkürzung der Untersuchungszeit detailliertere Darstellung retinaler Schichten differenzierte Beurteilung in der Verlaufskontrolle neue diagnostische Phänomene, die nur mit der SD-OCT erkennbar sind Verwendung von nahinfrarotem Licht (> 800 nm): für Patienten deutlich angenehmer, sodass die Untersuchung von Kindern und blendungsempfindlichen Personen wesentlicher einfacher ist Verzicht auf blaues Licht der FAG (488 nm): dadurch Reduzierung eines potenziellen Lichtschadens bei vorgeschädigter Netzhaut insbesondere bei häufiger Wiederholung
<i>Vorteil der FAG gegenüber der SD-OCT</i> dynamische Darstellung von Flüssigkeitsbewegungen in und aus den retinalen und choroidalen Gefäßen, Darstellung von ischämischen Bereichen

Nachteile ergeben sich durch die hohen Kosten der Geräte, durch die speziellen Fähigkeiten der Untersuchenden und das Training zur Benutzung, durch Artefaktbildung und der schwierigen Darstellungsweise von Augen der Patienten, die nicht fixiert werden können(100). Weiterhin kann mittels OCT nicht die Durchblutungssituation dargestellt werden, das ist nur mittels Angiographie möglich. Zudem ist es wichtig zu wissen, dass das entstandene Bild keinen histologischen Schnitt darstellt, sondern lediglich ein vom Computer zusammengesetztes Bild ist, welches Reflexionsunterschiede zwischen unterschiedlichen Schichten darstellt. Dies muss bei der Beurteilung berücksichtigt werden(115).

Das OCT ist bei einem RVV oder einer DR eine wichtige Untersuchungstechnik, da hierbei erkannt werden kann, ob intraretinale oder subretinale Flüssigkeitsansammlungen vorhanden sind oder wie sich die Dicke der Retina oder Choroidea im Verlauf

der Behandlung entwickelt(116). Die Technik kann aber auch den Verlust von verschiedenen Netzhautschichten darstellen, wie die Photorezeptorschicht oder die Nervenfaserschicht. Weitergehend kann sie bei der Beurteilung von anatomischen Ergebnissen bei Patienten mit verschiedenen Therapien wie Laser, intravitrealer Injektionen oder systemischen Medikationen helfen(117).

Bei den modernen OCT-Geräten gibt es noch verschiedene Sondereinstellungen, wie die Weitwinkel SD-OCT oder En-Face-Darstellung. Besonders hervorzuheben ist hierbei das Enhanced Depth Imaging (EDI), das ein wichtiges Werkzeug für diese Doktorarbeit darstellte, um die tiefer liegende Aderhaut noch schärfer darstellen zu können. Dadurch ist letztendlich eine bessere Beurteilung der Aderhautdicke möglich(115).

2.4. Etablierte Prophylaxe- und Therapieverfahren

2.4.1. Nahrungsergänzungen bei Diabeteserkrankungen

Das metabolische Syndrom, das mehrere Risikofaktoren wie Übergewicht, Insulinresistenz, eine beeinträchtigte Glukosetoleranz, Fettstoffwechselstörungen und Hypertonie beinhaltet, fördert das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2(118). Hier haben Studien gezeigt, dass bei Diabetespatienten in Verbindung mit einer unkontrollierten Ernährung der Glucoselevel schlecht einstellbar ist(119-123). Um dem vorzubeugen und somit das Risiko für eine diabetes-induzierte Retinopathie zu senken, sollten betroffene Patienten auf eine fettreduzierte Ernährung zur Gewichtsabnahme achten(124) bzw. auf gesättigte und gehärtete Fette verzichten, da diese vorrangig die Insulinresistenz erhöhen(125). Die Patienten sollten weiterhin auf eine ballaststoffreiche Ernährung mit einem niedrigen glykämischen Index achten, wie Obst und Gemüse, da diese Lebensmittel eine geringe Energiedichte aufweisen und somit auch bei übermäßigem Konsum nur eine niedrige Energiezufuhr zur Folge haben. Es gibt jedoch Stimmen, die behaupten, dass eine signifikante Absenkung des glykämischen Index durch eine bewusste Ernährung nur schwer umzusetzen ist(126) und lediglich durch die Gabe von Acarbose oder Voglibose zu erreichen ist(127-129).

Für die Entwicklung von retinalen Venenverschlüssen kann unter anderem auch eine Erhöhung des Plasmaspiegels von Homocystein verantwortlich sein. Dieses Homocystein ist eine α -Aminosäure und kann bei erhöhten Konzentrationen eine Schädigung der Blutgefäße verursachen. Um den Plasmaspiegel regulieren zu können, stehen dem Körper Folsäure, Vitamin B6 und Vitamin B12 zur Verfügung, das aber ausreichend mit der Nahrung aufgenommen werden muss. Die Metaanalyse von zehn verschiedenen Studien nach Cahill et al. zeigte deutlich erhöhte Plasmaspiegelwerte von Homocystein bei bestehenden ZVV, VAV sowie arteriellen, retinalen Verschlüssen(130). Diese Korrelation von erhöhtem Plasmaspiegel von Homocystein und dem Auftreten von RVV oder arteriellen, retinalen Verschlüssen zeigte auch die Studie nach Martin et al.(131).

2.4.2. Laserphotokoagulation

Als Grundlage für die heutige Laserphotokoagulation führte Lèsperance 1968 den blau-grünen Argonlaser und 1972 den Kryptonlaser ein(132,133). Seitdem wurden gelbe, grüne und Diodenlaser entwickelt und bis heute benutzt(134,135).

Die Grundelemente eines Lasers bestehen aus einem aktiven Medium, einem Hohlraum und einer Strahlungsquelle. Die Strahlenquelle regt das aktive Medium im Hohlraum an um einen Laserstrahl mit einer ganz bestimmten Wellenlänge zu erzeugen. Dieser kann auf eine sehr geringe Größe fokussiert werden(136). Dabei entstehen dann drei Hauptwechselwirkungen zwischen Laser und Gewebe: die photochemischen, die photothermischen und die photomechanischen Wechselwirkungen. Der Vorgang bei der ophtalmologischen Laserphotokoagulation beruht wesentlich auf der photothermischen Wechselwirkung, bei der das Melanin im Pigmentepithel und der Aderhaut die Laserenergie absorbiert und eine Photokoagulation in den verschiedenen Schichten der Retina induziert(137).

Die Diabetic Retinopathy Study zeigte, dass durch Laserphotokoagulation bis zu 60 % des Sehverlustes bei DR innerhalb 2 Jahren reduziert werden kann(138). Jedoch kann durch die Panretinale Photokoagulation auch ein verringertes Sehvermö-

gen, ein verkleinertes Sehfeld und eine verringerte Sensibilität für Farbkontraste verursacht werden(139).

Bei VAV konnte schon im Jahre 1984 ein visusverbessernder Effekt nachgewiesen werden(140). Lange Zeit galt die fokale Laserbehandlung im Rahmen der Behandlung von VAV als Goldstandard und kann seit der Entwicklung der intravitrealen Medikamentengabe als gute Alternative bei mangelhaften Ergebnissen angesehen werden(141). Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass eine mittlere Verbesserung des Visus erst nach ca. drei Jahren beschrieben werden kann und dass es bei ZVV zwar ebenfalls zu einer Reduktion von Ödemen kommt, sich aber kein verbesserter Visus einstellt(142).

2006 wurde das halbautomatische Verfahren „Pattern scanning laser“ (PASCAL) eingeführt, das eine schnelle Darstellung mehrerer Laserpunkte mit einer kürzeren Pulsdauer erlaubt. Dabei ergeben sich einige Vorteile wie eine kürzere Behandlungsdauer, erhöhte Sicherheit, eine einheitliche und präzise Laserpunktfestlegung, geringere Schmerzen sowie einen möglichen geringeren Sehfeldverlust aufgrund einer geringeren Hitzeentwicklung in der Aderhaut bzw. der inneren Retina(143). Mittlerweile stehen weitere Neuerungen zur Verfügung wie navigierte Lasereinheiten (NAVILAS), die durch Neubauer et al entwickelt wurden(144, 145).

2.4.3. Antiangiogenetische Therapie

2.4.3.1. Ranibizumab (Lucentis®)

Im Jahre 2012 wurde das erste anti-VEGF-Präparat für DR zugelassen und seitdem gibt es vielversprechende Berichte über den Nutzen von Ranibizumab in der Therapie von DR. Auch bei der Anwendung von Ranibizumab im Zusammenhang mit RVV's konnte bereits im ersten Jahr eine signifikante Verbesserung des Visus beobachtet und beschrieben werden, und das sogar bei einer sehr niedrigen Anzahl an Injektionen(146).

Randomisierte, prospektive und multizentrische Studien legen dar, dass es zu Verbesserungen im best-korrigierten Visus und zu einer Verminderung der zentralen retinalen Dicke kommt, gemessen anhand OCT`s bei Patienten mit DR(147-154). Ranibizumab ist ein humanisiertes monoklonales Antikörperfragment, das alle Isoformen von VEGF-A bindet und inhibiert. Die beschriebene Dosis für DR liegt in Europa bei 0,5 mg je einzelner Injektion, die nach einem Zeitraum von mindestens vier Wochen erneuert werden sollte(155). Durch die Hemmung von VEGF können über intrazellulären Kaskaden biologische Effekte ausgelöst werden, die letztlich einen weiteren Verlust der Sehschärfe verhindern oder sogar zu einer Besserung der Sehfunktion führen(156).

In der RESTORE-Studie wurde gezeigt, dass eine monatliche Gabe von Ranibizumab eine bessere Aussicht auf Erfolg nach 12 Monaten hat, als die alleinige Therapie mit Laser(148).

2.4.3.2. Bevacizumab (Avastin®)

Laut der „American Society of Retina Specialists Preferences and Trends survey“ ist Bevacizumab das am meisten verwendete intravitreale anti-VEGF Präparat. Bevacizumab ist ein rekombinanter, humanisierter IgG1-Vollantikörper, hergestellt durch rekombinante DANN-Technologie aus Säugerzellen und bindet im Gegensatz zu Ranibizumab alle Isoformen von VEGF(155). Bevacizumab stammt vom gleichen Antikörper wie Ranibizumab ab und wurde ursprünglich in der Therapie von verschiedenen Tumoren wie metastasierende Kolon-Karzinome, Lungenkrebs oder metastasierende Nierenkrebs verwendet(157,158). Die Dosisfestlegung auf 1,25 mg für die intravitreale Therapie rührt in abgewandelter Form von der systemischen Dosisgabe in der Krebstherapie her(155). Studien belegten auch den wirksamen Effekt von Bevacizumab in der Ersttherapie von DR(159).

Auch aufgrund der im Vergleich zu Ranibizumab sehr kostengünstigen Variante ist Bevacizumab mit einer ähnlichen Wirkspezifität eine gute Alternative(160). Durch die CATT- Forschungsgruppe wurde 2011 belegt, dass Bevacizumab und Ranibizumab

eine gleiche Wirkung auf das Sehvermögen der Patienten haben, wenn beide Medikamente nach gleichem Zeitplan verabreicht werden(161).

2.4.3.3. Triamcinolon

Triamcinolon ist ein Corticosteroid und hat eine entzündungshemmende und anti-angiogenetische Wirkung. Die Wirkung und der Nutzen von TA bei Patienten mit DR wurde schon in einigen Studien nachgewiesen und dokumentiert(162,163). Andere Studien zeigten einen signifikant positiven Effekt von TA in der Therapie von VAV durch die Reduktion von Makulödem und der Verbesserung der Sehschärfe(164-167).

Im Vergleich zu dem zuvor genannten Bevacizumab gibt es kontroverse Studienergebnisse, wobei die einen zeigen, dass Bevacizumab einen besseren Therapieerfolg bringt(168), während andere Triamcinolon vorziehen würden, da sie in ihren Studien eine größere Reduktion von diabetischen Makulaödem durch den Gebrauch von Triamcinolon nachweisen konnten(169-172).

Für viele Patienten ergab sich jedoch in diversen prospektiven, randomisierten Studien kein Benefit, obwohl TA die Blut-Retina-Schranke stabilisiert, Exsudationen resorbiert und eine Störung der neovaskulären Kaskade durch Senkung des Levels an VEGF bewirkt. Erwähnenswert sind in diesem Zusammenhang die Studien von Spaide et al. und Rechtman et al., die im Rahmen der AMD untersucht haben, wie wirksam das Präparat nach bereits erfolgter photodynamischer Therapie(173, 174) ist. Da hierbei oft Schäden in dem umgebenden Gewebe entstehen, wird VEGF gebildet und sezerniert(175). Ebenso entstehen Entzündungszeichen und Entzündungszellen wandern in die geschädigten Gewebeanteile ein(176-178). Hierbei sollte nun TA mit seinen oben genannten inflammatorischen und anti-angiogenetischen Wirkungen angewendet werden und nötige Nachbehandlungen reduzieren. Der anfängliche positive Effekt konnte aber in nachfolgenden Studien nicht bestätigt werden(179).

2.5. Ziel der Arbeit

In dieser prospektiven klinischen Studie wurde die Sehschärfe (Visus) der Patienten vor und nach der Behandlung mit Ranibizumab im Rahmen des diabetischen Makulaödems und eines Makulaödems bei retinalem Venenverschluss verglichen. Weitergehend wurde im Verlauf der Therapie vor jedem Behandlungstermin mit Ranibizumab als auch an zwei Kontrollterminen mit einem OCT der Effekt der Behandlung beurteilt. Dabei sollte festgestellt werden, in wie weit sich die Dicke der Aderhaut im Verlauf ändert, in welchem Maße sich deren Entwicklung von der Netzhautentwicklung unterscheidet und wie sich das Ergebnis im Vergleich zum Partnerauge darstellt.

3. Patienten und Methoden

3.1. Studienpatienten

Diese prospektive Studie wurde an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Regensburg durchgeführt.

Nach Zustimmung der institutionellen Ethikkommission der Universitätsklinik Regensburg wurden im Zeitraum von August 2014 bis April 2015 40 Patienten, die in der Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universität Regensburg mit der Diagnose „Retinaler Venenverschluss“ oder „diabetes-induzierte Retinopathie“ vorstellig wurden, in die Studie aufgenommen. Nach Ausschluss von fünf Patienten, vier aufgrund verpasster Nachuntersuchungstermine und einer aufgrund zu schlechter Qualität der OCT-Aufnahmen, wurden insgesamt 35 Patienten (17 weiblich und 18 männlich) mit 38 Augen (17 rechte und 21 linke) in die Auswertung eingeschlossen. Durch diese Studie wurde die ursprüngliche Therapieplanung und – umsetzung in keinsten Weise verändert.

3.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien dieser Studie waren: (I) Patienten mit Diagnose: „retinaler Venenverschluss“, (II) Patienten mit Diagnose „diabetes-induzierte Retinopathie“, (III) Therapieplanung mit einem 3-Spritzen-Zyklus an dem zu behandelnden Auge.

Die Ausschlusskriterien waren: (I) Andere Netzhauterkrankungen im Studienauge wie AMD, vererbte Netzhautdystrophien oder Myopia magna, (II) Patienten mit einer einzigen geplanten intravitrealen Injektion oder einem bereits erfolgten Therapiefortschritt in einem 3-Spritzen-Zyklus.

Die Patienten mussten vor dem Einschluss in die Studie sowohl ein Aufklärungsformular als auch eine Einverständniserklärung unterschreiben, die anschließend der Patientenakte beigelegt wurde.

3.3. Methoden

3.3.1. Studienprotokoll

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde vor Therapiebeginn im Rahmen der Erstuntersuchung und Diagnosestellung eine vollständige ophthalmologische Untersuchung mit Ermittlung von Funduskopie, Fundusfotographie sowie eine Ermittlung der bestkorrigierten Sehschärfe vorgenommen. Bei jedem Patienten wurden sowohl zu Beginn als auch bei jedem Therapie- oder Kontrolltermin OCT-Aufnahmen angefertigt (Spectralis Heidelberg Engineering Heidelberg, Deutschland). Zu Beginn der Diagnosestellung wurde auch eine Fluoreszeinangiographie durchgeführt (Heidelberg Retina Angiograph 2; Heidelberg Engineering Heidelberg, Deutschland).

Um eine höchstmögliche Auflösung zu erzielen, wurden bei jedem Spritzen- oder Kontrolltermin OCT-Aufnahmen gemacht mit jeweils einem langen vertikalen und einem langen horizontalen Schnitt mit Fokus auf der Netzhaut, als auch jeweils ein langer vertikaler und ein langer horizontaler Schnitt mit Fokus auf die Aderhaut mittels der EDI-Technik. Ebenso wurden bei jedem Termin die gleichen OCT-Aufnahmen auch bei dem Partnerauge durchgeführt, um einen Vergleich machen zu können. Mittels der eye-tracker-Funktion konnte dann bei jedem der darauffolgenden Termine ein Bild an der gleichen Stelle gemacht werden um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Die Therapie erfolgte zunächst mit drei Injektionen von Ranibizumab (Lucentis) in einem Abstand von jeweils einem Monat. Im Abstand von 4-6 Wochen nach dem letzten Spritzentermin wurde der erste Kontrolltermin durchgeführt und weitere 4 Wochen später der für diese Studie abschließende Kontrolltermin. An diesem Termin

wurden, wie bei der Erstvorstellung, die zuvor beschriebenen OCT-Aufnahmen gemacht, als auch eine Ermittlung der bestkorrigierten Sehschärfe durchgeführt. Anschließend wurde individuell entschieden, ob die Behandlung fortgesetzt oder eine Behandlungspause eingelegt werden sollte. Für diese Studie war jedoch der zweite Kontrolltermin der Abschluss. Die Patienten wurden bei dem Kontrolltermin zudem noch nach einem routinemäßig standardisierten Follow-up Interview befragt, wie sich ihr Sehvermögen subjektiv verändert hat. Dabei sollten die Patienten die Qualität ihres Sehvermögens zum Abschluss der Therapie im Vergleich zum Startpunkt der Therapie beurteilen. Es wurde in folgenden drei Kategorien unterschieden: Verbesserung, keine Veränderung, Verschlechterung.

3.3.2. Fluoreszein-Angiographie (FAG)

Speziell für diese Studie wurde die FAG dazu verwendet, die verschiedenen Arten der vaskulären Makulopathien einzuteilen. Dabei kann zwischen den RVV's und einer diabetischen Retinopathie unterschieden werden. Bei den retinalen Venenverschlüssen lassen sich in dieser Studie die Zentralvenenverschlüsse von den Venenastverschlüssen unterscheiden. Befindet sich dabei das vaskuläre Hindernis im Bereich der Zentralvene oder des Sehnervenkopfes spricht man von einem Zentralvenenverschluss. Besteht der Verschluss im Bereich eines Venenastes spricht man von einem Venenastverschluss.

Bei der diabetischen Retinopathie kann man ebenfalls kleinere minderdurchblutete Areale ausmachen, diese sind aber diffuser lokalisiert. Gleichzeitig erkennt man Gefäßaussackungen, sog. Mikroaneurysmata, welche durch Perizytenverlust der Kapillargefäße bedingt sind und oftmals entdeckt man eine diffuse „Leckage“, also ein Austritt des Farbstoffes aus den Gefäßen in die Umgebung aufgrund einer fehlenden Blut-Retina-Schranke der Endothelzellen.

3.3.3. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT)

Unter 2.3.1. wurden bereits die Aufnahmetechnik, Vor- und Nachteile sowie verschiedene Sondereinstellungen beleuchtet und beschrieben. In dieser Studie erfolgte die

Darstellung der Netz- und Aderhautschichten standardisiert und wurde mittels der eye-tracker-Funktion bei den Folgeuntersuchungen immer an derselben Stelle durchgeführt. Es wurden 100 Einzelscans für die einzelnen OCT-Aufnahmen gemittelt. Bei jedem Kontroll- oder Behandlungstermin wurden acht Aufnahmen gemacht, vier pro Auge und davon jeweils zwei (einmal vertikal und einmal horizontal) mit Fokus auf der Netzhaut und zwei (entsprechend) mittels EDI mit Fokus auf die darunterliegende Aderhaut.

3.3.4. Durchführung der intravitrealen Injektion

Die Behandlung mit einer intravitrealen Injektion von Ranibizumab wurde entsprechend der Richtlinien der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) unter sterilen Bedingungen in einem ambulanten Operationsraum durchgeführt.

Dabei wurde zunächst zur besseren perioperativen Fundusbeurteilung das Auge bei den zu operierenden Patienten durch eine medikamentöse Mydriasis geweitet. Durch Applikation mehrerer Tropfen eines Lokalanästhetikums (Ophtocain) wurde präoperativ eine topische Anästhesie herbeigeführt. Anschließend wurde die Augenoberfläche sorgfältig gespült und eine Desinfektion der periokularen Haut der Lider mit 10 ml Povidon-Jod 5 % durchgeführt. Nachdem eine sterile Umgebung geschaffen und ein steriles Lidspekulum eingesetzt wurde, erfolgte mit 10 ml Povidon-Jod 5 % eine Desinfektion der Konjunktiva und des Bindehautsacks für 30 Sekunden.

Die Injektion wurde mit einer 30gauge Kanüle über die Pars plana in einem 3,5 mm Abstand zum Limbus durchgeführt um eine Vulneration von Netzhaut oder Linse zu verhindern. Zum Ausschluss einer Perfusionsstörung der Netzhaut wurde direkt postoperativ eine orientierende Visusprüfung (Erkennen von Handbewegungen, Zählen von Fingern in 30cm Abstand) durchgeführt.

Anschließend wurde allen Patienten eine postoperative topische Antibiose zur Reduktion des Risikos einer Endophthalmitis empfohlen. Zum Abschluss erfolgte eine mechanische Schutzabdeckung des behandelten Auges.

3.3.5. Auswertung

3.3.5.1. Auswertung der OCT-Aufnahmen

Die OCT-Aufnahmen der drei Behandlungstermine und zwei Kontrolltermine wurden anschließend retrospektiv und in einem Umkreis mit Durchmesser von 1 mm um die Fovea centralis bewertet:

- (I) Zunächst wurde die Entwicklung der Netzhautdicke in der Mitte der Fovea centralis mit Hilfe der Heidelberg-Eye-Explorer-Software (Heidelberg Engineering) gemessen und deren Verlauf bewertet.
- (II) Weiterführend wurde untersucht, ob eine subretinale Flüssigkeitsansammlung zu Beginn vorhanden ist oder sich im Laufe der Therapie entwickelt hat. Die Einteilung erfolgte in zwei Kategorien: (+) subretinale Flüssigkeit vorhanden (-) subretinale Flüssigkeit nicht vorhanden
- (III) Messung und Analyse der Aderhautdicke mittels der EDI-Aufnahmetechnik. Dabei wurde die Aderhautdicke als diejenige Schicht definiert, die von der äußeren Segmentlinie des RPE und der inneren Mantellinie der Sklera gebildet wird. Die Messungen erfolgten jeweils im vertikalen und horizontalen Schnitt an drei Punkten: zentral, im vertikalen Schnitt 1 mm superior und 1 mm inferior und im horizontalen Schnitt ebenfalls zentral, 1 mm nasal und 1 mm temporal. Der zentrale Punkt wird als gemittelter Wert aus zentralen, horizontalen und zentralen, vertikalen Wert ermittelt.

3.3.5.2. Statistische Auswertung

Die ermittelten Faktoren, d.h. CRT im Verlauf, SRF im Verlauf, BCVA im Verlauf sowie die Aderhautdicke an 5 Punkten im Verlauf und sämtliche Vergleichswerte an dem Partnerauge im Verlauf wurden in einer Microsoft Exceltabelle implementiert und anschließend ausgewertet. Alle angegebenen Werte sind ermittelte Mittelwerte mit den entsprechenden Standardabweichungen. Das statistische Auswertungsverfahren erfolgte dabei mittels dem T-Test für abhängige Stichproben (Tabellen 8-19) und dem T-Test für unabhängige Stichproben (Tabelle 20), zweiseitig, auf einem

Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ ($p < 0,05$). Man kann dadurch eine signifikante Aussage mit einer Signifikanz von unter 5 % definieren.

In den Tabellen 8-19 nutzen wir den T-Test für abhängige (gepaarte) Stichproben, da es sich um eine Entwicklung von Werten abhängig vom Ausgangswert handelt während wir in Tabelle 20 den T-Test für unabhängige Stichproben wählen, weil diese Werte lediglich zum gleichen Zeitpunkt an verschiedenen Punkten gemessen wurden.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der von IBM entwickelten SPSS-Software (v. 23.0, IBM Chicago, IL, USA) für MacOS. Der zu Beginn und zum letzten Kontrolltermin erhobene BVCA wurde aufgrund statistischer Gründe in logMAR (logarithm of the minimum angle of resolution) umgewandelt. Im Anhang befindet sich eine entsprechende Umrechnungstabelle.

4. Ergebnisse

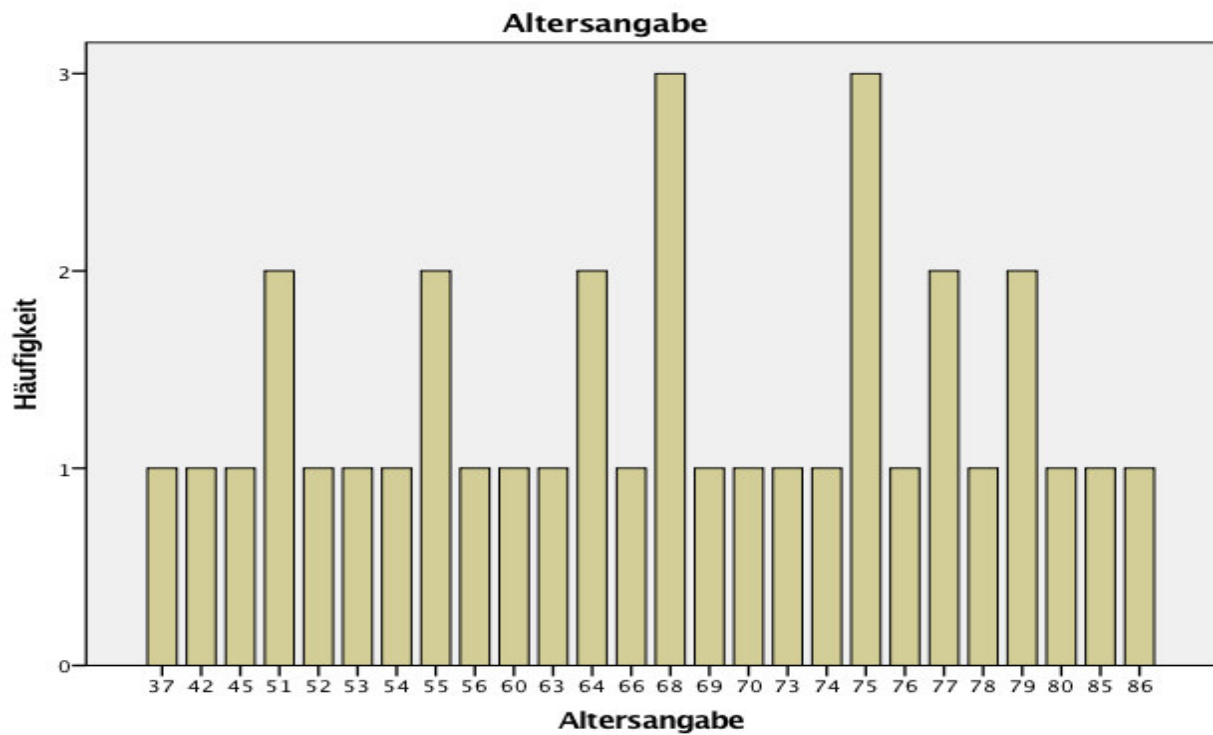
Die OCT-Aufnahmen von insgesamt 35 Patienten wurden ausgewertet. Bei diesen wurden im Zeitraum von August 2014 bis April 2015 im Rahmen der Therapie mit Ranibizumab jeweils Bilder an drei Spritzen- und zwei Kontrollterminen gemacht. Diese Patientengruppe besteht aus 15 weiblichen und 20 männlichen Patienten mit 38 Studiaugen, d.h. erkrankte Augen, die mit in die Studie einbezogen wurden. Dabei handelt es sich um 17 rechte und 21 linke Augen. Bei Betrachtung der Partneraugen wurden nur nicht-behandelte Augen als Referenzwert mit eingeschlossen.

Tabelle 6: Aufteilung der Patienten nach Geschlecht

		Geschlecht			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Mann	20	57,1	57,1	57,1
	Frau	15	42,9	42,9	100,0
	Gesamt	35	100,0	100,0	

Nachfolgendes Diagramm visualisiert die Aufteilung der Patienten nach ihrem Alter. Bei einer Spannweite von 49 Jahren war der jüngste Patient 37 Jahre und der älteste 86 Jahre alt. Das Durchschnittsalter von 65,7 Jahren zeigt, dass retinale Venenverschlüsse und diabetes-induzierte Venenverschlüsse vermehrt im fortgeschrittenen Alter auftreten.

Abbildung 4: Darstellung der Altersaufteilung



Zudem wurde auch eine Aufteilung aller Patienten nach der Diagnosestellung durchgeführt. Dabei haben 19 von 38 Studienaugen (50%) eine diabetische Retinopathie, 6 einen Zentralvenenverschluss (15,8%) und 13 Studienaugen (34,2%) einen Venenastverschluss.

Tabelle 7: Aufteilung der Studienaugen nach Diagnosestellung

Diagnosestellung		Häufigkeit	Prozent	Gültige Pro- zente	Kumulierte Prozente
Gültig	Diabetische Retinopathie	19	50,0	50,0	50,0
	Zentralvenenverschluss	6	15,8	15,8	65,8
	Venenastverschluss	13	34,2	34,2	100,0
	Gesamt	38	100,0	100,0	

4.1. Visus aller Patienten vor und nach Ranibizumabtherapie

Der bestkorrigierte Fernvisus (BCVA) aller Patienten betrug vor Beginn der Ranibizumabtherapie $0,48 \pm 0,32$ logMAR und verbesserte sich nach Abschluss der Behandlung zum zweiten Kontrolltermin hin deutlich auf $0,31 \pm 0,3$ logMAR. Dies geht auch einher mit den subjektiven Einschätzungen der Patienten, bei denen 57,9% aller Patienten von einer Verbesserung ihres Sehvermögens berichten.

Die Daten wurden in zwei Auswertungsverfahren verwertet, (I) mit dem Kriterium Veränderung ≥ 1 logMAR-Linie und (II) mit dem Kriterium Veränderung ≥ 3 logMAR-Linien.

Dabei kam es bei dem ersten Auswertungsverfahren von 38 Studiaugen bei 28 Augen (73,6%) zu einer Verbesserung im Vergleich zu den Ausgangswerten und bei jeweils 5 Studiaugen (13,2%) zu keiner Veränderung bzw. zu einer Verschlechterung im Verhältnis zum Ausgangsvisus.

In dem zweiten Auswertungsverfahren kam es immerhin noch bei 11 Augen (28,9%) zu einer Verbesserung, bei einem Großteil mit 25 Augen (65,8%) blieb der Visus stabil und bei nur zwei Augen (5,2%) kam es zu einer Verschlechterung.

4.2. Netzhautdicke in der Fovea centralis

In der nachstehenden Tabelle wird die Entwicklung der zentralen, mittleren Netzhautdicke in der Fovea centralis dargestellt. Bei einer anfänglichen mittleren Dicke von $535,83 \mu\text{m}$ mit einer Standardabweichung von $170,18 \mu\text{m}$ kommt es mit Beginn der Therapie zu einer massiven Reduktion der zentralen Netzhautdicke, welche bis zu einer mittleren Dicke von $301,47 \mu\text{m}$ mit einer Standardabweichung von $103,78 \mu\text{m}$ sinkt. Dabei sinkt auch die Spannweite von Minimal- und Maximalwert. Daraus lässt sich folgern, dass die Therapie mit Ranibizumab einen größeren Einfluss auf größere Flüssigkeitsansammlungen hat als auf Kleinere. Mit Ende der Spritzen Therapie lässt sich bei den Kontrollterminen nach vier und nach acht bis zwölf Wochen ein Wieder-

auftreten von Flüssigkeit feststellen, das anhand der Zunahme der mittleren, zentralen Netzhautdicke von zunächst 318,29 μm (1.Kontrolltermin) und später von 388,784 μm (2.Kontrolltermin) festzumachen ist. Parallel steigt die Standardabweichung mit 155,71 μm und die Spannweite mit 606,5 μm . Im Gesamtverlauf ist erkennbar, dass die mittlere, zentrale Netzhautdicke von einem anfänglichen sehr hohen Wert im Laufeder drei Spritzentermine eine massive Reduktion erfährt und ihren Tiefstand nach dem dritten Injektionstermin erreicht, während nach Ende der Therapie wieder ein Rezidiv zu beobachten ist und die mittlere Netzhautdicke ansteigt. Das anfängliche Niveau wird aber im Mittel nicht erreicht. Das Endniveau bleibt mit 388,78 μm circa 150 μm unter der gemittelten anfänglichen Dicke in der Fovea centralis.

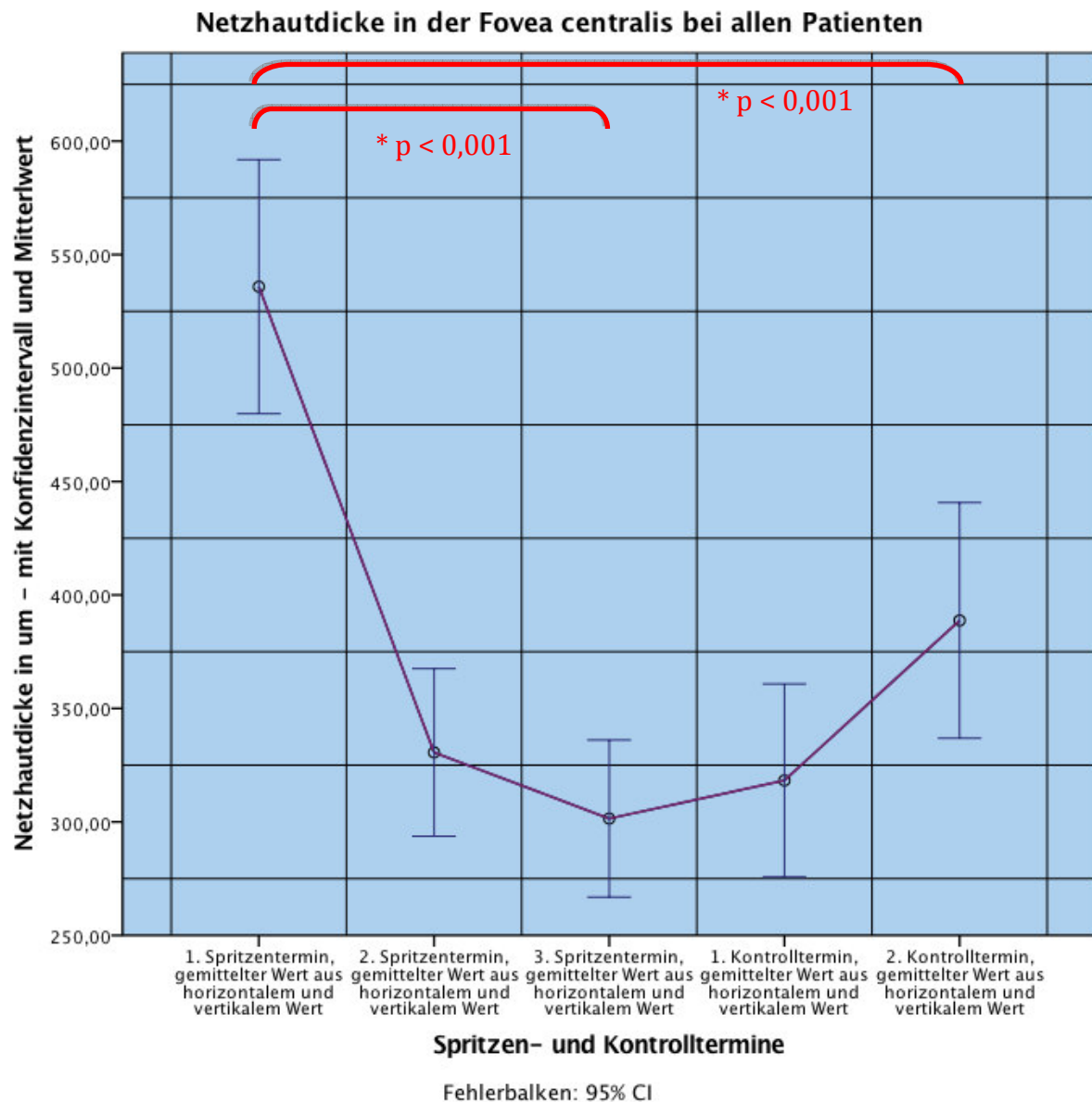
Tabelle 8: Datentabelle zu der Netzhautdicke in der Fovea centralis bei allen Patienten

Datentabelle zu der Netzhautdicke in der Fovea centralis bei allen Patienten					
	1. Spritzentermin, gemittelter Wert aus horizontalem und vertikalem Wert	2. Spritzentermin, gemittelter Wert aus horizontalem und vertikalem Wert	3. Spritzentermin, gemittelter Wert aus horizontalem und vertikalem Wert	1. Kontrolltermin, gemittelter Wert aus horizontalem und vertikalem Wert	2. Kontrolltermin, gemittelter Wert aus horizontalem und vertikalem Wert
Mittelwert	535,829	330,625	301,473	318,286	388,784
N	38	36	37	35	37
Standardabweichung	170,1801	109,2591	103,7866	123,8318	155,7091
Minimum	266,0	142,5	131,5	130,5	214,0
Maximum	904,5	645,5	692,0	708,5	820,5
Spannweite	638,5	503,0	560,5	578,0	606,5

Nachstehendes Diagramm visualisiert die gewonnenen Daten und stellt den deutlichen Unterschied zwischen dem Anfangsniveau und dem abschließenden Niveau der mittleren, zentralen Netzhautdicke dar. Wie auch in allen weiteren Diagrammen beschreibt die violette Linie die Verbindungslinie der Mittelwerte bei allen Spritzen- und Kontrollterminen. Das Konfidenzintervall wird mit 95% mittels Fehlerbalken zu jedem Mittelwert dargestellt. Es ließ sich bei der Veränderung der zentralen Netzhautdicke eine signifikante Reduktion sowohl vom Anfangs- zum Endpunkt($p < 0,001$),

als auch vom Anfangspunkt zum niedrigsten Wert am dritten Spritzentermin ($p < 0,001$) ermitteln.

Abbildung 5: Netzhautdicke in der Fovea centralis bei allen Patienten



Die Aufteilung der gesamten Patientengruppe nach ihrer jeweiligen Diagnose differenziert wie oben bereits beschrieben drei Untergruppen, Patienten mit diabetischer Retinopathie, Patienten mit Zentralvenenverschluss und Patienten mit Venenastverschlüssen. Hierzu wurden ebenfalls Daten erhoben und in nachfolgenden Diagrammen und Tabellen dargestellt.

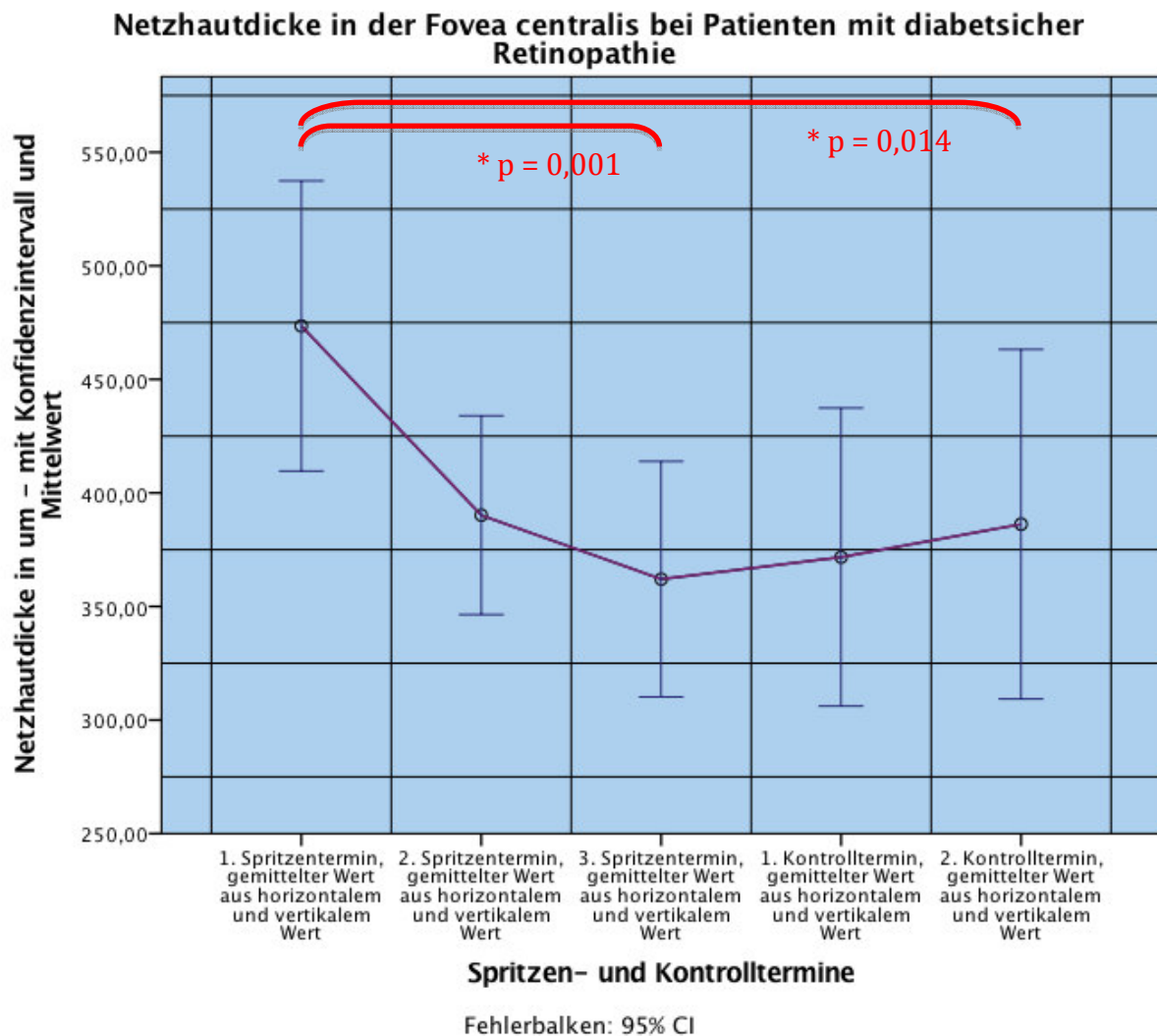
Bei Patienten mit diabetischer Retinopathie konnte ein ähnlicher Therapieverlauf festgestellt werden wie bei der gesamten Patientengruppe. Nur das Ausmaß der Entwicklung der mittleren, zentralen Netzhautdicke, also die Abnahme und spätere Zunahme, war nicht so ausgeprägt wie bei der gesamten Patientengruppe. Bei der DR bleibt das Netzhautniveau von anfänglich 473,50 µm bis zum Tiefststand bei dem dritten Spritzentermin mit 362,03 µm in einem weitaus kleineren Bereich im Vergleich zu der gesamten Patientengruppe. Auch hier konnte für die Reduktion der Netzhautdicke eine statistische Signifikanz festgestellt werden: Vom Ausgangswert zum Endwert lag $p = 0,014$, vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt der niedrigsten Netzhautdicke lag $p < 0,001$.

Tabelle 9: Datentabelle zu der Netzhautdicke in der Fovea centralis bei Patienten mit diabetischer Retinopathie

Datentabelle zu der Netzhautdicke in der Fovea centralis bei Patienten mit diabetischer Retinopathie

	1. Spritzen- termin, ge- mittelter Wert aus horizontal- lem und vertikalem Wert	2. Spritzen- termin, ge- mittelter Wert aus horizontal- lem und vertikalem Wert	3. Spritzen- termin, ge- mittelter Wert aus horizontal- lem und vertikalem Wert	1. Kontroll- termin, gemittelter Wert aus horizontal- lem und vertikalem Wert	2. Kontroll- termin, gemittelter Wert aus horizontal- lem und vertikalem Wert
Mittelwert	473,500	390,184	362,028	371,735	386,237
N	19	19	18	17	19
Standardabweichung	132,6613	90,7555	104,2798	127,6638	159,6781
Minimum	273,5	228,5	221,5	221,5	214,0
Maximum	727,5	645,5	692,0	708,5	772,0
Spannweite	454,0	417,0	470,5	487,0	558,0

Abbildung 6: Netzhautdicke in der Fovea centralis bei Patienten mit diabetischer Retinopathie



Genauso wird bei Patienten mit Zentralvenenverschlüssen verfahren. Hier ist jedoch im Gegensatz zu Patienten mit diabetischer Retinopathie zu erkennen, dass das Ausmaß der Netzhautdickenänderung bei Patienten mit Zentralvenenverschlüssen weitaus größer ist als bei der vorausgegangenen Patientengruppe. Bei den Patienten mit Zentralvenenverschlüssen kommt es zunächst durch die Therapie zu einer starken Verbesserung bzw. Abnahme der Netzhautdicke von 597,67 µm auf 191,42 µm. Jedoch ist auch die Zunahme nach Beendigung der Behandlung um einiges größer als bei Diabetespatienten. Sowohl bei diesen als auch bei Patienten mit Zentralvenenverschlüssen verringert sich das Anfangsniveau im Verhältnis zum Endniveau umca. 100 µm. Bei dieser Patientengruppe lässt sich vom Anfangswert bis zum niedrigsten Wert zum Zeitpunkt des dritten Spritzetermins eine signifikante Reduktion

ermitteln ($p = 0,010$), im Gegensatz dazu ist die Reduktion von Beginn bis nach dem zweiten Kontrolltermin statistisch nicht signifikant ($p = 0,312$).

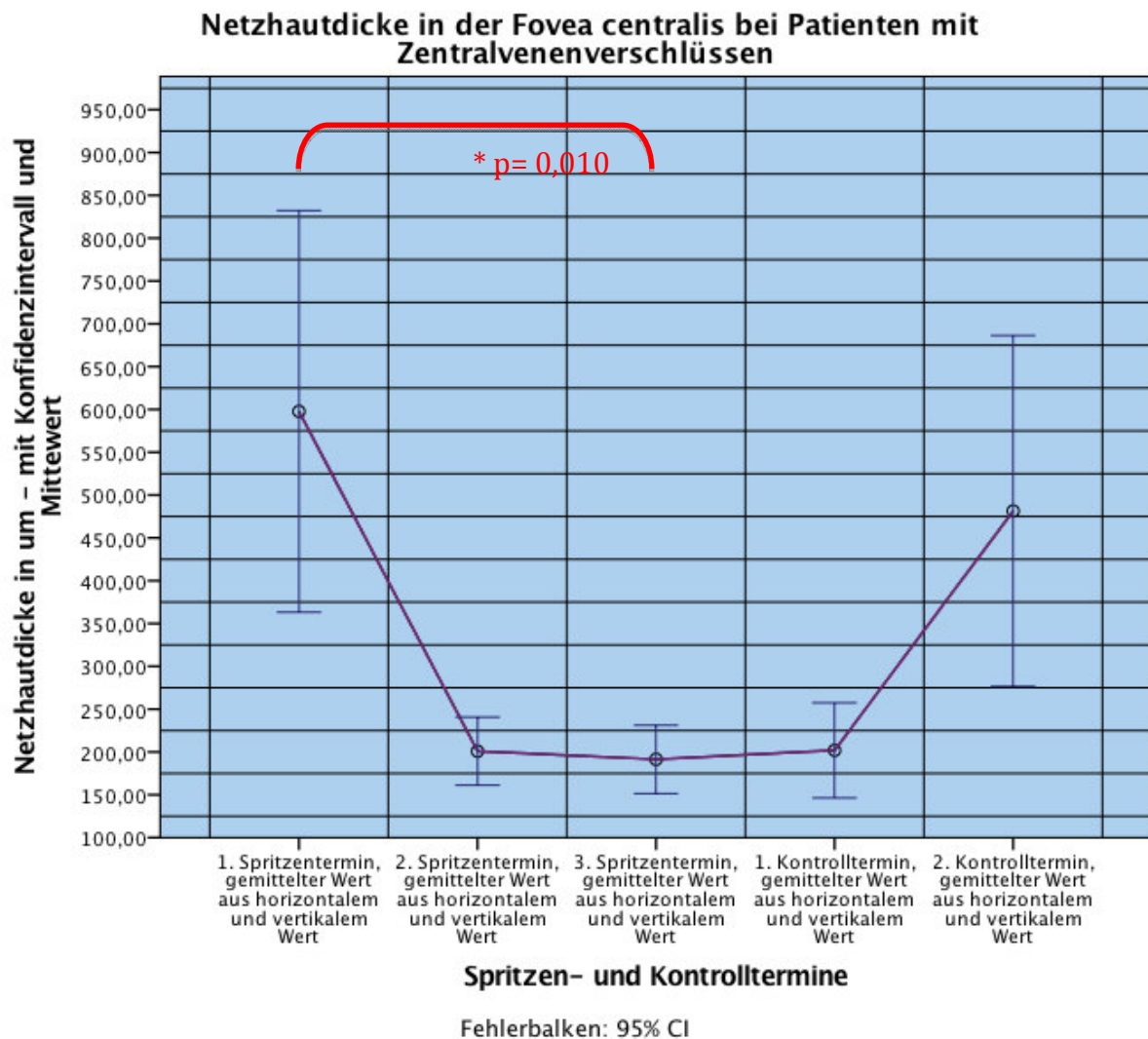
Tabelle 10: Datentabelle zu der Netzhautdicke in der Fovea centralis bei Patienten mit Zentralvenenverschlüssen

Datentabelle zu der Netzhautdicke in der Fovea centralis bei Patienten mit Zentralvenenverschlüssen

	1. Spritzen- termin, ge- mittelter Wert aus horizontal- lem und vertikalem Wert	2. Spritzen- termin, ge- mittelter Wert aus horizontal- lem und vertikalem Wert	3. Spritzen- termin, ge- mittelter Wert aus horizontal- lem und vertikalem Wert	1. Kontroll- termin, gemittelter Wert aus horizontal- lem und vertikalem Wert	2. Kontroll- termin, gemittelter Wert aus horizontal- lem und vertikalem Wert
Mittelwert	597,667	200,917	191,417	201,917	481,417
N	6	6	6	6	6
Standardabwei- chung	223,5152	37,8912	37,9782	52,9069	195,2825
Minimum	266,0	142,5	131,5	130,5	238,5
Maximum	812,5	239,0	224,5	278,0	820,5
Spannweite	546,5	96,5	93,0	147,5	582,0

Dabei ist zu erwähnen, dass die Standardabweichung beim Start- und Endtermin um das 4- bis 5-fache höher ist als bei den Terminen, bei denen die mittlere, zentrale Netzhautdicke stark erniedrigt ist. Die Injektionstherapie mit Ranibizumab hat somit einen größeren Einfluss auf stark verdickte Netzhautschichten als auf mäßig verdickte Schichten. Im Zuge der fortschreitenden Behandlung nähern sich die stärker abweichenden Anfangswerte einander an und differieren wieder zum Ende hin, sobald der Effekt der Injektionstherapie nach dem dritten und letzten Spritzetermin nachlässt.

Abbildung 7: Netzhautdicke in der Fovea centralis bei Patienten mit Zentralvenenverschlüssen



Bei Patienten mit Venenastverschlüssen verhält sich die mittlere, zentrale Netzhautdicke ähnlich. Jedoch zeigt die zum Abschluss der Behandlung am zweiten Kontrolltermin durchgeführte Messung ein weitaus geringeres Dickenniveau als bei Zentralvenenverschlüssen ($346,500 \pm 116,831 \mu\text{m}$ im Vergleich zu $481,417 \pm 195,283 \mu\text{m}$).

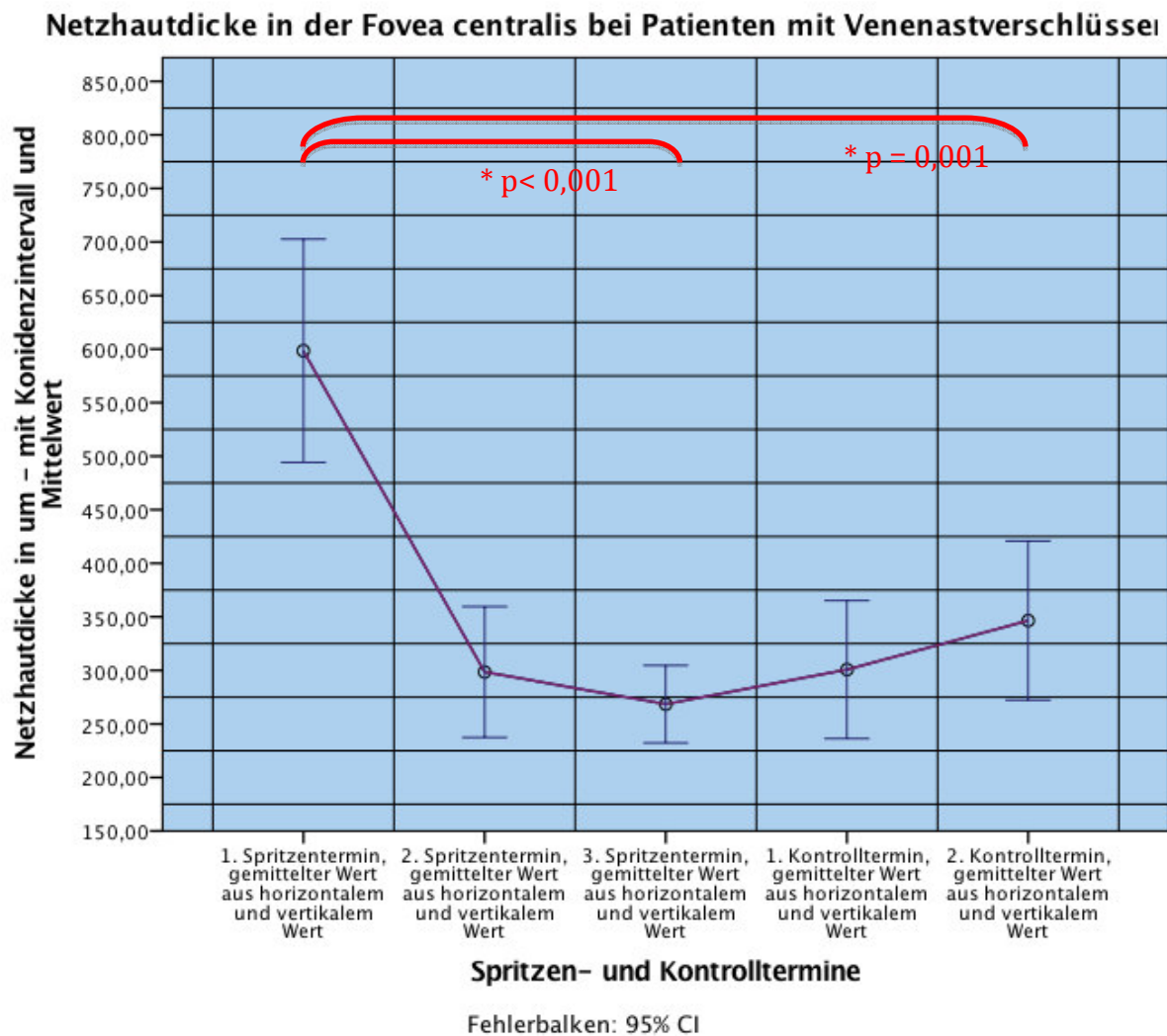
Tabelle 11: Datentabelle zu der Netzhautdicke in der Fovea centralis bei Patienten mit Venenastverschlüssen

Datentabelle zu der Netzhautdicke in der Fovea centralis bei Patienten mit Venenastverschlüssen

	1. Spritzen- termin, ge- mittelter Wert aus horizontal- lem und vertikalem Wert	2. Spritzen- termin, ge- mittelter Wert aus horizontal- lem und vertikalem Wert	3. Spritzen- termin, ge- mittelter Wert aus horizontal- lem und vertikalem Wert	1. Kontroll- termin, gemittelter Wert aus horizontal- lem und vertikalem Wert	2. Kontroll- termin, gemittelter Wert aus horizontal- lem und vertikalem Wert
Mittelwert	598,385	298,500	268,423	300,750	346,500
N	13	11	13	12	12
Standardabweichung	172,5691	90,9291	59,7407	101,3972	116,8311
Minimum	299,0	210,5	211,0	213,5	237,5
Maximum	904,5	460,5	378,0	560,0	577,0
Spannweite	605,5	250,0	167,0	346,5	339,5

Der Effekt der Injektionen fällt bei den Venenastverschlüssen geringer aus, da bei den VAV nicht die Fovea centralis selbst bzw. nicht die gesamte Fovea betroffen ist (bei Venenastverschlüssen von 598,385 µm auf durchschnittlich 289,224 µm; bei Zentralvenenverschlüssen von 597,667 µm auf durchschnittlich 198,084 µm). Bei den Venenastverschlüssen lässt sich wieder, im Gegensatz zum ZVV, eine statistische Signifikanz sowohl für Anfangs- und Endwert ($p = 0,001$), als auch für Anfangs- und Tiefstwert ($p < 0,001$) ermitteln.

Abbildung 8: Netzhautdicke der Fovea centralis bei Patienten mit Venenastverschlüssen



4.3. Aderhautdicke in der Fovea centralis

Bei der Messung der Aderhautdicke ist grundsätzlich genauso vorgegangen worden wie bei den Messungen im Zusammenhang mit der Netzhautdicke. In dieser Studie wurde die mittlere, zentrale Aderhautdicke unter der Fovea centralis ermittelt sowie die Aderhautdicke im Radius von $1000 \pm 10 \mu\text{m}$ superior, inferior, nasal und temporal rund um die Fovea centralis gemessen. Zunächst wird auf die mittlere, zentrale Aderhautdicke eingegangen.

Im Gegensatz zu der mittleren, zentralen Netzhautdicke, die sich wie zuvor beschrieben im Verlauf der Behandlung deutlich ändert, bleibt die mittlere, zentrale Aderhautdicke auf einem relativ konstanten Niveau und sinkt nur leicht bis zum letzten Kontrolltermin ab. Die Standardabweichungen verhalten sich parallel zu den Mittelwerten. Damit kann man postulieren, dass der Einfluss der Spritzen Therapie mit Lucentis nur einen peripheren Einfluss auf die Aderhautdicke hat, das Niveau weitaus gleich bleibt und auch nach Ende der Injektionen bis zum zweiten Kontrolltermin unverändert fortbesteht. Das Anfangsniveau von $284,974 \pm 113,307 \mu\text{m}$ sinkt somit leicht auf $268,878 \pm 106,354 \mu\text{m}$. Wie auch bei der Netzhautdicke konnte eine statistisch signifikante Reduktion ermittelt werden, die über den gesamten Verlauf bei $p = 0,004$ und von Anfangswert bis zum ersten Kontrolltermin bei $p = 0,003$ lag.

Tabelle 12: Datentabelle zu der Aderhautdicke unter der Fovea centralis bei allen Patienten

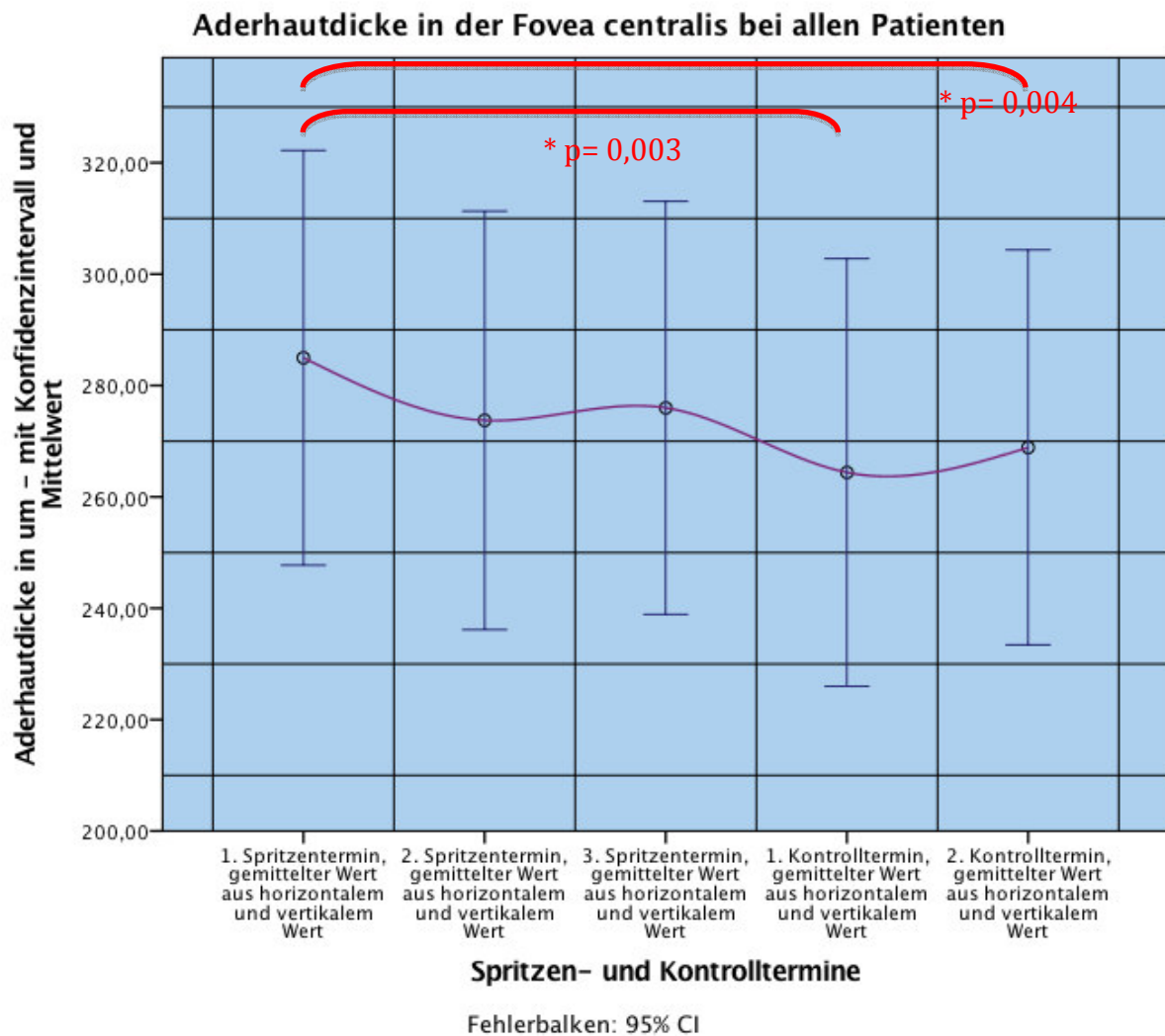
Datentabelle zu der Aderhautdicke unter der Fovea centralis bei allen Patienten

	1. Spritzen-termin, gemittelter Wert aus horizontalem und vertikalem Wert	2. Spritzen-termin, gemittelter Wert aus horizontalem und vertikalem Wert	3. Spritzen-termin, gemittelter Wert aus horizontalem und vertikalem Wert	1. Kontroll-termin, gemittelter Wert aus horizontalem und vertikalem Wert	2. Kontroll-termin, gemittelter Wert aus horizontalem und vertikalem Wert
Mittelwert	284,974	273,736	275,973	264,386	268,878
N	38	36	37	35	37
Standardabweichung	113,3066	111,0363	111,2385	111,7578	106,3543
Spannweite	504,0	488,0	491,5	521,0	483,0
Minimum	118,0	122,0	119,5	116,0	113,0
Maximum	622,0	610,0	611,0	637,0	596,0

Mittelwerte und Spannweite wie auch deren Entwicklung im Verlauf der Therapie werden im folgenden Diagramm veranschaulicht. Interessanterweise liegt der Tiefstwert der Aderhautdicke nicht wie bei der Netzhautdicke zum Zeitpunkt der dritten Injektion, sondern beim ersten Kontrolltermin. Die Reduktion im Vergleich zum Anfangswert ist jeweils signifikant. Dabei vermindert sich die Netzhautdicke bei allen

Patienten bis zum dritten Spritzentermin um 43,6%, die Aderhaut bis zum ersten Kontrolltermin um 4% ihrer anfänglichen Dicke.

Abbildung 9: Aderhautdicke unter der Fovea centralis bei allen Patienten



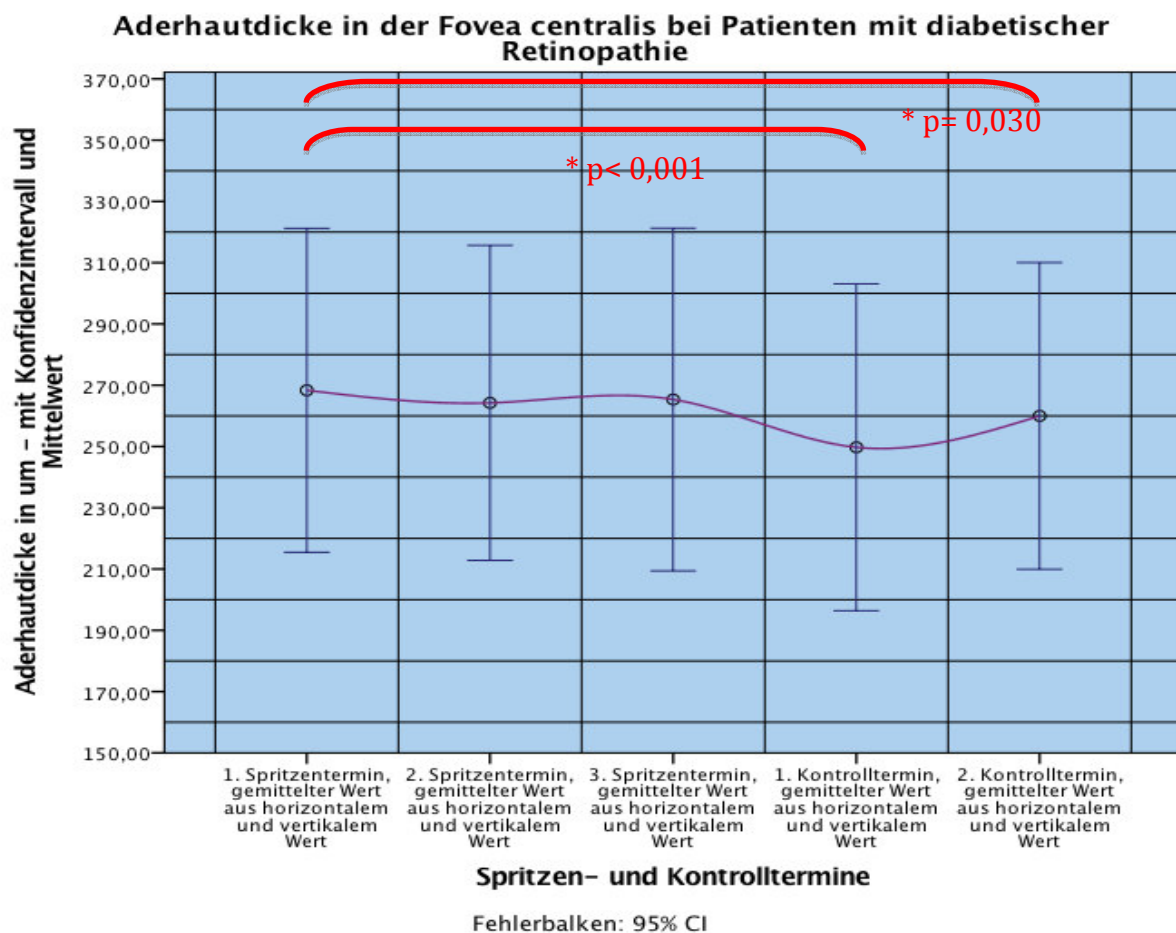
Analog der Aufteilung der Patienten in Gruppen nach der jeweiligen Diagnosestellung bei der zentralen Netzhautdicke wurde auch bei der mittleren, zentralen Aderhautdicke verfahren. Die Patientengruppe mit diabetischer Retinopathie verhält sich hinsichtlich Mittelwert und Standardabweichung ähnlich wie die gesamte Patientengruppe. Die anfängliche Aderhautdicke ist jedoch im Vergleich etwas geringer. Die Veränderungen im Laufe der Behandlung sind in einem ähnlichen Ausmaß vorhanden. Eine statistische Signifikanz lässt sich sowohl bei der Abnahme der Aderhautdicke von Anfangs- auf Endwert ($p = 0,030$) als auch vom ersten Spritzentermin zum ersten Kontrolltermin ($p < 0,001$) feststellen.

Tabelle 13: Datentabelle zu der Aderhautdicke unter der Fovea centralis bei Patienten mit diabetischer Retinopathie

Datentabelle zu der Aderhautdicke unter der Fovea centralis bei Patienten mit diabetischer Retinopathie

	1. Spritzen- termin, ge- mittelter Wert aus horizontalem und vertika- lem Wert	2. Spritzen- termin, ge- mittelter Wert aus horizontalem und vertika- lem Wert	3. Spritzen- termin, ge- mittelter Wert aus horizontalem und vertika- lem Wert	1. Kontroll- termin, ge- mittelter Wert aus horizonta- lem und verti- kalem Wert	2. Kontroll- termin, ge- mittelter Wert aus horizonta- lem und verti- kalem Wert
Mittelwert	268,342	264,237	265,333	249,735	259,974
N	19	19	18	17	19
Standardabweichung	109,7347	106,7049	112,4372	103,7119	103,8478
Spannweite	366,0	372,0	372,0	369,0	366,0
Minimum	140,0	137,0	137,0	134,0	137,0
Maximum	506,0	509,0	509,0	503,0	503,0

Abbildung 10: Aderhautdicke unter der Fovea centralis bei Patienten mit diabetischer Retinopathie



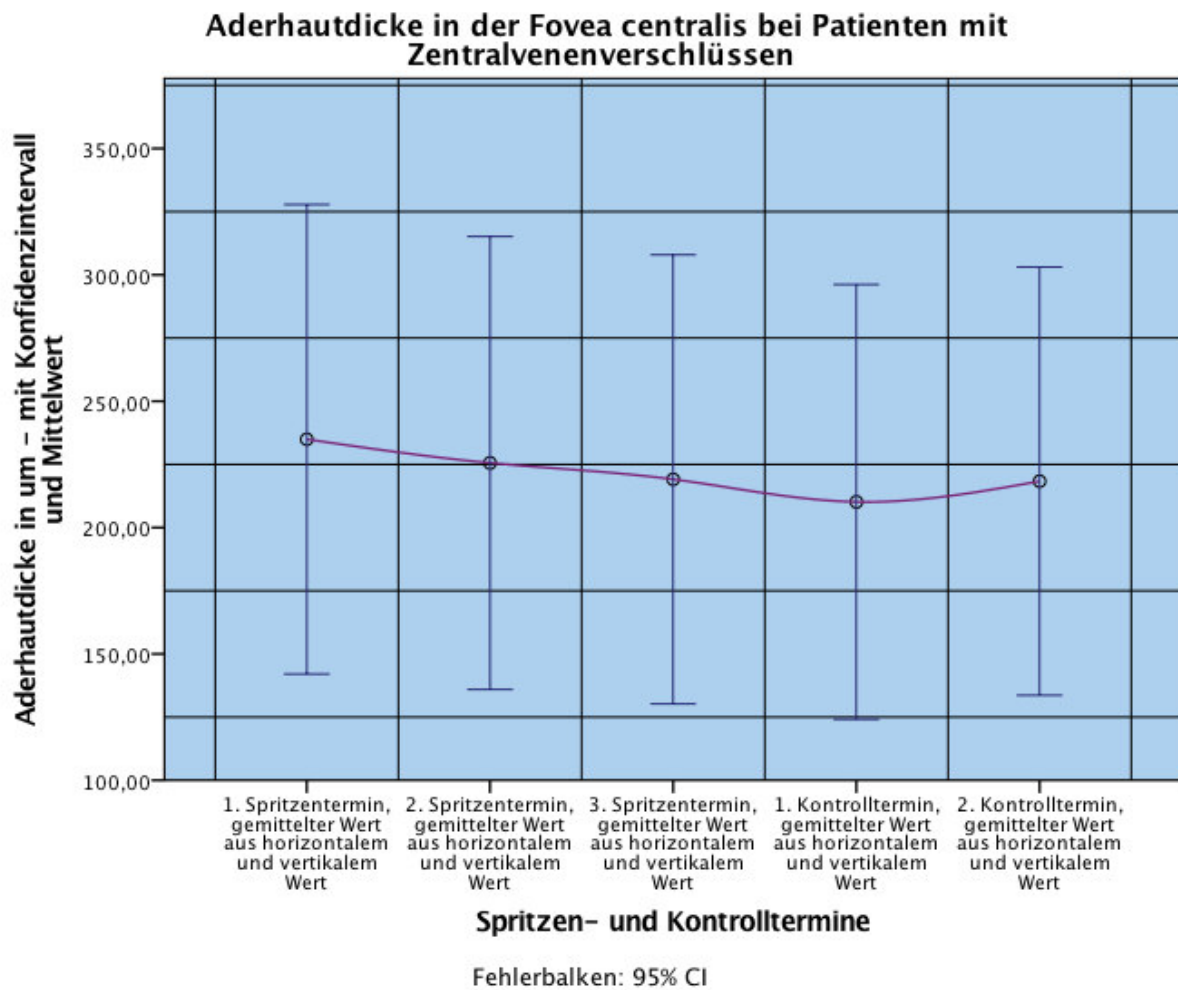
Ebenso ist bei den Patienten mit Zentralvenenverschlüssen ein relativ konstantes Aderhautdickenniveau zu erkennen, welches sich aber etwas verändert und zum Ende hin leicht abnimmt. Der tiefste Wert ist auch bei dieser Patientengruppe am ersten Kontrolltermin gemessen worden. Spekulieren kann man hierbei, dass der verspätete Tiefpunkt im Vergleich zu den Tiefstwerten bei der Netzhautdicke direkt nach dem dritten Spritzentermin auf einen verzögerten Effekt der Therapie mit Lucentis auf die Aderhaut hindeuten kann (vgl. Diskussion: Kapitel 5.4, S.75). Man kann einen größeren Einfluss der Ranibizumabtherapie feststellen als bei den peripheren Flüssigkeitsansammlungen bei Venenastverschlüssen. Die mittlere Standardabweichung mit 84,256 μm ist im Vergleich zu den anderen Patientengruppen die Niedrigste. Bei dieser Patientengruppe lässt sich keine signifikante Reduktion dokumentieren (bis zum ersten Kontrolltermin $p = 0,053$; bis zum zweiten Kontrolltermin $p = 0,127$).

Tabelle 14: Datentabelle zu der Aderhautdicke in der Fovea centralis bei Patienten mit Zentralvenenverschlüssen

Datentabelle zu der Aderhautdicke in der Fovea centralis bei Patienten mit Zentralvenenverschlüssen

	1. Spritzen- termin, ge- mittelter Wert aus horizontal- lem und vertikalem Wert	2. Spritzen- termin, ge- mittelter Wert aus horizontal- lem und vertikalem Wert	3. Spritzen- termin, ge- mittelter Wert aus horizontal- lem und vertikalem Wert	1. Kontroll- termin, gemittelter Wert aus horizontal- lem und vertikalem Wert	2. Kontroll- termin, gemittelter Wert aus horizontal- lem und vertikalem Wert
Mittelwert	234,917	225,583	219,083	210,167	218,333
N	6	6	6	6	6
Standardabwei- chung	88,4966	85,4227	84,6501	81,9504	80,7581
Spannweite	227,5	229,0	235,5	225,0	229,0
Minimum	131,0	134,0	119,5	116,0	113,0
Maximum	358,5	363,0	355,0	341,0	342,0

Abbildung 11: Aderhautdicke in der Fovea centralis bei Patienten mit Zentralvenenverschlüssen



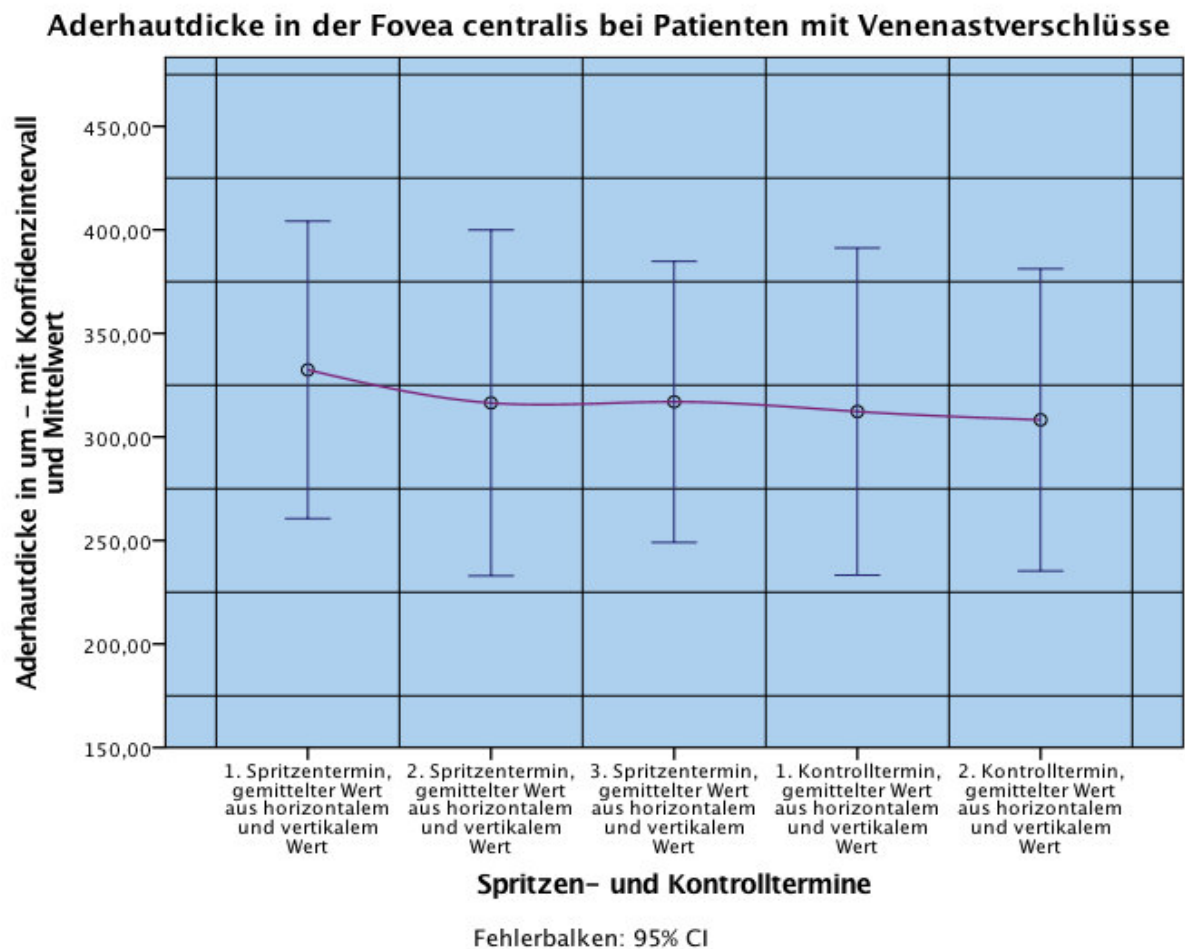
Die Patientengruppe mit Venenastverschlüssen hat im Vergleich die dickste mittlere, zentrale Aderhautdicke. Das anfängliche Niveau von $332,385 \pm 118,884 \mu\text{m}$, das bis zu dem zweiten Kontrolltermin auf $308,250 \pm 114,828 \mu\text{m}$ sinkt, ist im Vergleich zur gesamten Patientengruppe ($284,974 \pm 113,307 \mu\text{m}$) deutlich höher. Jedoch bleibt auch hier das Niveau auf einem relativ konstanten Level und sinkt nur leicht ab. Bei diesen Patienten fallen Tiefstwert und Endwert zusammen und es lässt sich eine nicht signifikante Reduktion ermitteln ($p = 0,052$).

Tabelle 15: Datentabelle zu der Aderhautdicke in der Fovea centralis bei Patienten mit Venenastverschlüssen

Datentabelle zu der Aderhautdicke in der Fovea centralis bei Patienten mit Venenastverschlüssen

	1. Spritzen- termin, ge- mittelter Wert aus horizontalem und vertika- lem Wert	2. Spritzen- termin, ge- mittelter Wert aus horizontalem und vertika- lem Wert	3. Spritzen- termin, ge- mittelter Wert aus horizontalem und vertika- lem Wert	1. Kontroll- termin, ge- mittelter Wert aus horizonta- lem und ver- tikalem Wert	2. Kontroll- termin, ge- mittelter Wert aus horizonta- lem und ver- tikalem Wert
Mittelwert	332,385	316,409	316,962	312,250	308,250
N	13	11	13	12	12
Standardabwei- chung	118,8839	124,2688	112,3324	124,3880	114,8276
Spannweite	504,0	488,0	485,0	511,0	480,0
Minimum	118,0	122,0	126,0	126,0	116,0
Maximum	622,0	610,0	611,0	637,0	596,0

Abbildung 12: Aderhautdicke in der Fovea centralis bei Patienten mit Venenastverschlüssen



4.4. Aderhautdicke in 1000 µm Abstand zur Fovea centralis

Nach den Messungen der Aderhautdicke in der Fovea centralis wurden in dieser Studie noch weitere Messungen an vier Punkten rund um die Fovea centralis durchgeführt. Dabei wurde jeweils im Abstand von $1000 \pm 10 \mu\text{m}$ nasal, temporal, superior und inferior die Dicke der Aderhaut gemessen. Dadurch kann eine Beurteilung der Entwicklung der Aderhautdicke in einem größeren Bereich um die Fovea centralis durchgeführt werden. Bei allen vier Werten wird in den nachfolgenden Diagrammen und Tabellen nicht mehr in Gruppen nach Diagnosestellung unterteilt. Somit repräsentieren die erhobenen Daten jeweils die Werte für die gesamte Patientengruppe.

Die Mittelwerte und deren Entwicklung entsprechen in etwa den Ergebnissen bei der mittleren, zentralen Aderhautdicke. Der Unterschied zwischen Anfangs- und Endwerten liegt sowohl bei der zentralen, mittleren Aderhautdicke als auch bei den Werten in 1000 µm Entfernung in einem Bereich von 8 bis 24 µm weniger nach Abschluss der Studie. Bei den Werten superior und inferior ist bereits der Anfangswert ca. 10 µm höher als bei den temporalen und nasalen Werten.

Tabelle 16: Datentabelle zu der Aderhautdicke 1 mm superior der Fovea centralis bei allen Patienten

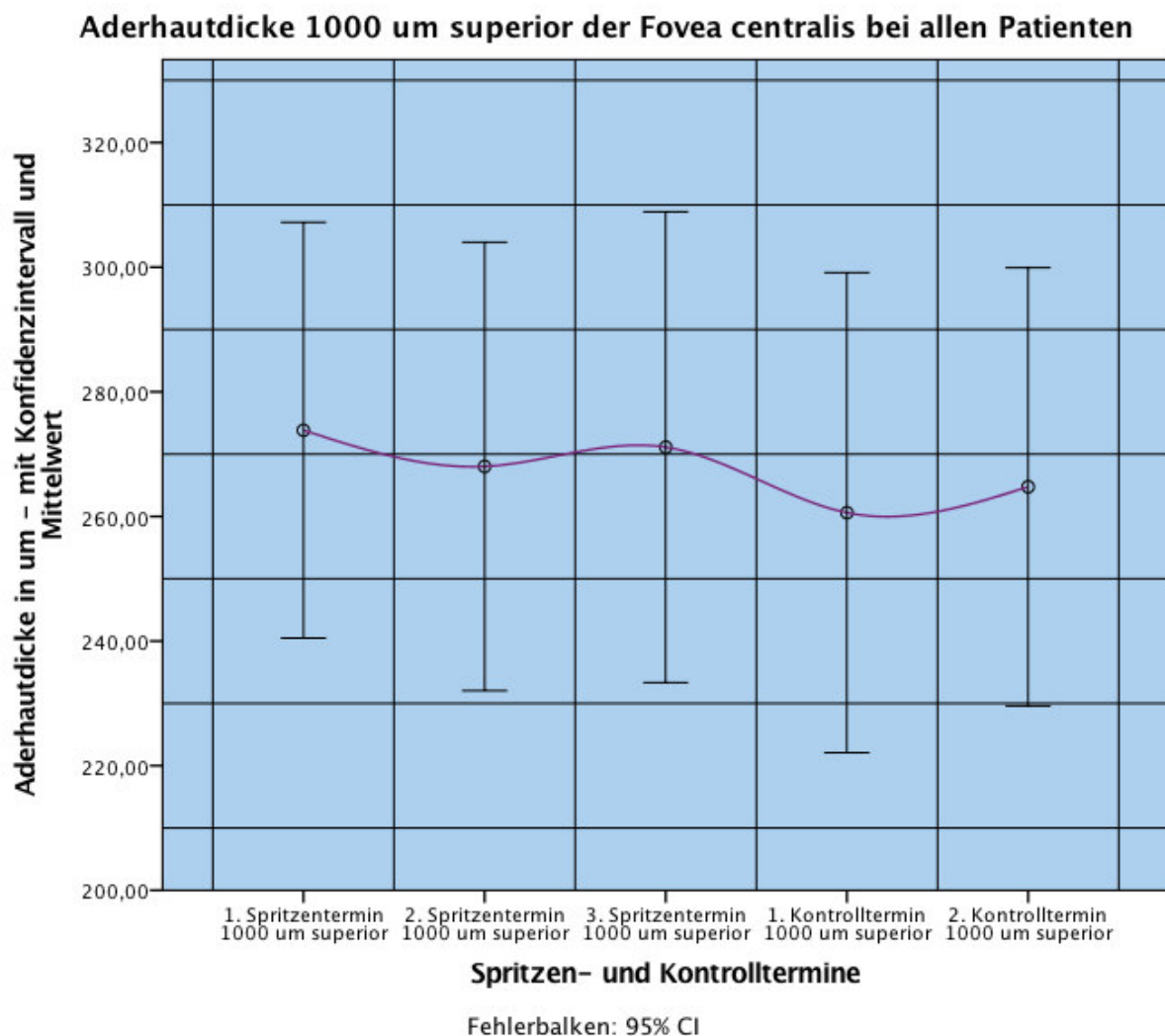
Datentabelle zu der Aderhautdicke 1000 µm superior der Fovea centralis bei allen Patienten

	1. Spritzen-termin, 1000 µm superior	2. Spritzen-termin, 1000 µm superior	3. Spritzen-termin, 1000 µm superior	1. Kontroll-termin, 1000 µm superior	2. Kontroll-termin, 1000 µm superior
Mittelwert	273,833	268,028	271,108	260,600	264,757
N	36	36	37	35	37
Standardabweichung	98,5972	106,3803	113,3254	112,1433	105,4979
Minimum	128,0	126,0	121,0	121,0	117,0
Maximum	506,0	585,0	679,0	644,0	630,0
Spannweite	378,0	459,0	558,0	523,0	513,0

Stark abweichende oder auffällige Werte sind weder zwischen den 1000 µm peripher liegenden Messpunkten noch im Vergleich zum mittleren, zentralen Wert erkennbar.

Während bei den superioren Werten die Reduktion der Aderhautdicke von Anfangswert zum Tiefpunkt beim ersten Kontrolltermin nicht signifikant ist (superior: $p = 0,442$), ist die Reduktion bei den inferioren Werten statistisch signifikant (inferior: $p = 0,002$). Auch über den gesamten Verlauf ist eine Signifikanz bei den inferioren Messungen vorhanden, jedoch nicht bei den superioren Werten (inferior: $p = 0,005$; superior: $p = 0,282$).

Abbildung 13: Aderhautdicke 1 mm superior der Fovea centralis bei allen Patienten



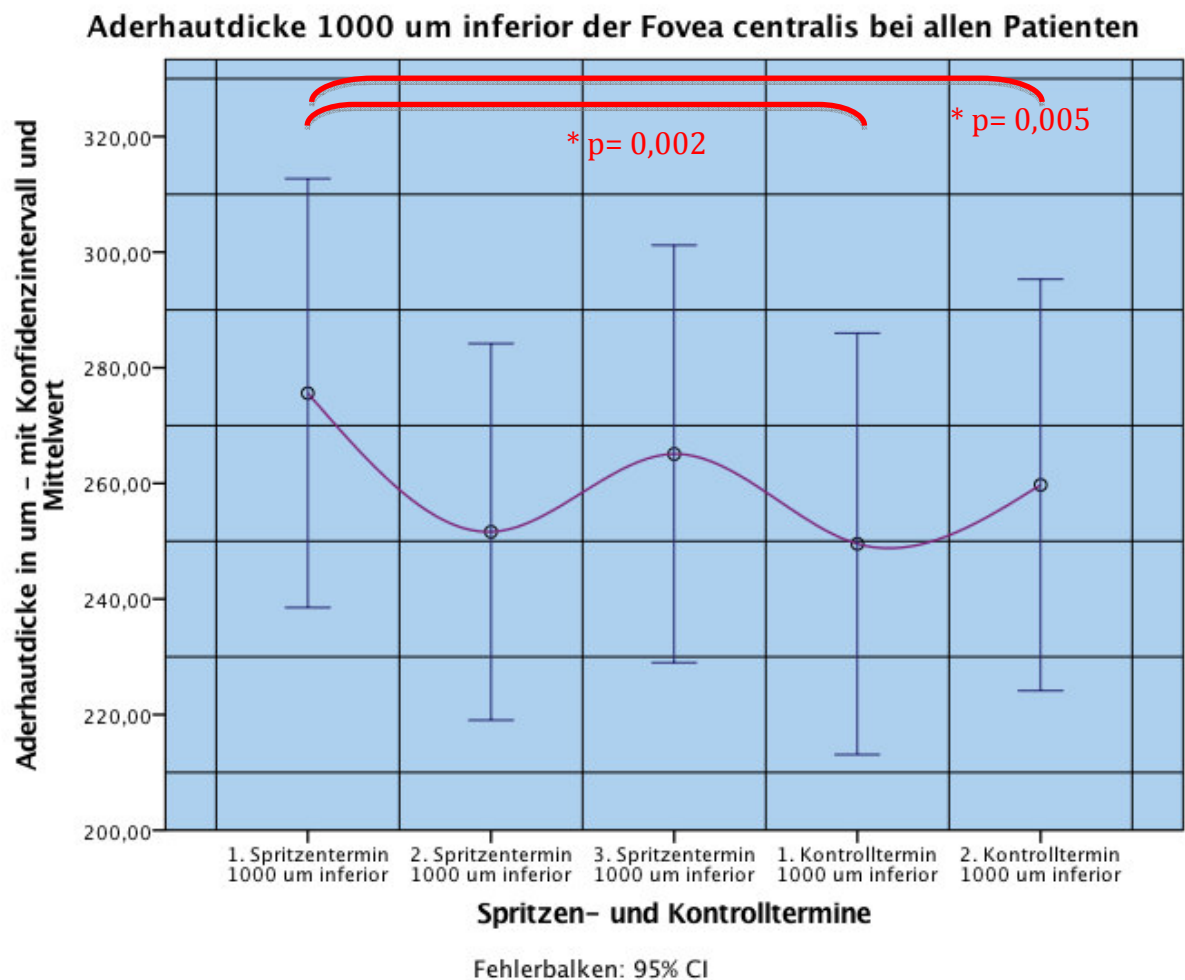
Bei den inferioren Werten im Vergleich zu der zentralen Aderhautdicke ähneln sich die Ergebnisse hinsichtlich Entwicklung und Anfangswerten den vorangegangenen Werten mit den oben beschriebenen leichten Unterschieden.

Tabelle 17: Datentabelle zu der Aderhautdicke 1 mm inferior der Fovea centralis bei allen Patienten

Datentabelle zu der Aderhautdicke 1000 µm inferior der Fovea centralis bei allen Patienten

	1. Spritzen- termin, 1000 µm inferior	2. Spritzen- termin, 1000 µm inferior	3. Spritzen- termin, 1000 µm inferior	1. Kontroll- termin, 1000 µm inferior	2. Kontroll- termin, 1000 µm inferior
Mittelwert	275,605	251,629	265,081	249,543	259,730
N	38	35	37	35	37
Standardabweichung	112,8337	94,8246	108,2596	106,1218	106,7525
Minimum	101,0	81,0	90,0	101,0	86,0
Maximum	562,0	518,0	563,0	585,0	572,0
Spannweite	461,0	437,0	473,0	484,0	486,0

Abbildung 14: Aderhautdicke 1 mm inferior der Fovea centralis bei allen Patienten



Sowohl temporal als auch nasal gibt es vergleichbare Entwicklungen der Aderhautdicke. Im Schnitt liegen die Werte von Beginn an leicht unter dem Niveau der superioren und inferioren Werte (ca. 10 μm). Die Reduktion temporal von Anfangs- auf Endwert liegt mit $p = 0,72$ über dem Signifikanzniveau, während wir nasal durch die etwas höhere Reduktion unter dem Signifikanzniveau bleiben ($p = 0,010$).

Tabelle 18: Datentabelle zu der Aderhautdicke 1 mm temporal der Fovea centralis bei allen Patienten

Datentabelle zu der Aderhautdicke 1000 μm temporal der Fovea centralis bei allen Patienten

	1. Spritzen- termin, 1000 μm temporal	2. Spritzen- termin, 1000 μm temporal	3. Spritzen- termin, 1000 μm temporal	1. Kontroll- termin, 1000 μm temporal	2. Kontroll- termin, 1000 μm temporal
Mittelwert	262,368	241,000	247,694	245,314	254,757
N	38	35	36	35	37
Standardabweichung	108,3574	86,3301	90,1072	110,7463	112,4968
Minimum	110,0	110,0	111,0	117,0	110,0
Maximum	642,0	476,0	495,0	679,0	690,0
Spannweite	532,0	366,0	384,0	562,0	580,0

Abbildung 15: Aderhautdicke 1 mm temporal der Fovea centralis bei allen Patienten

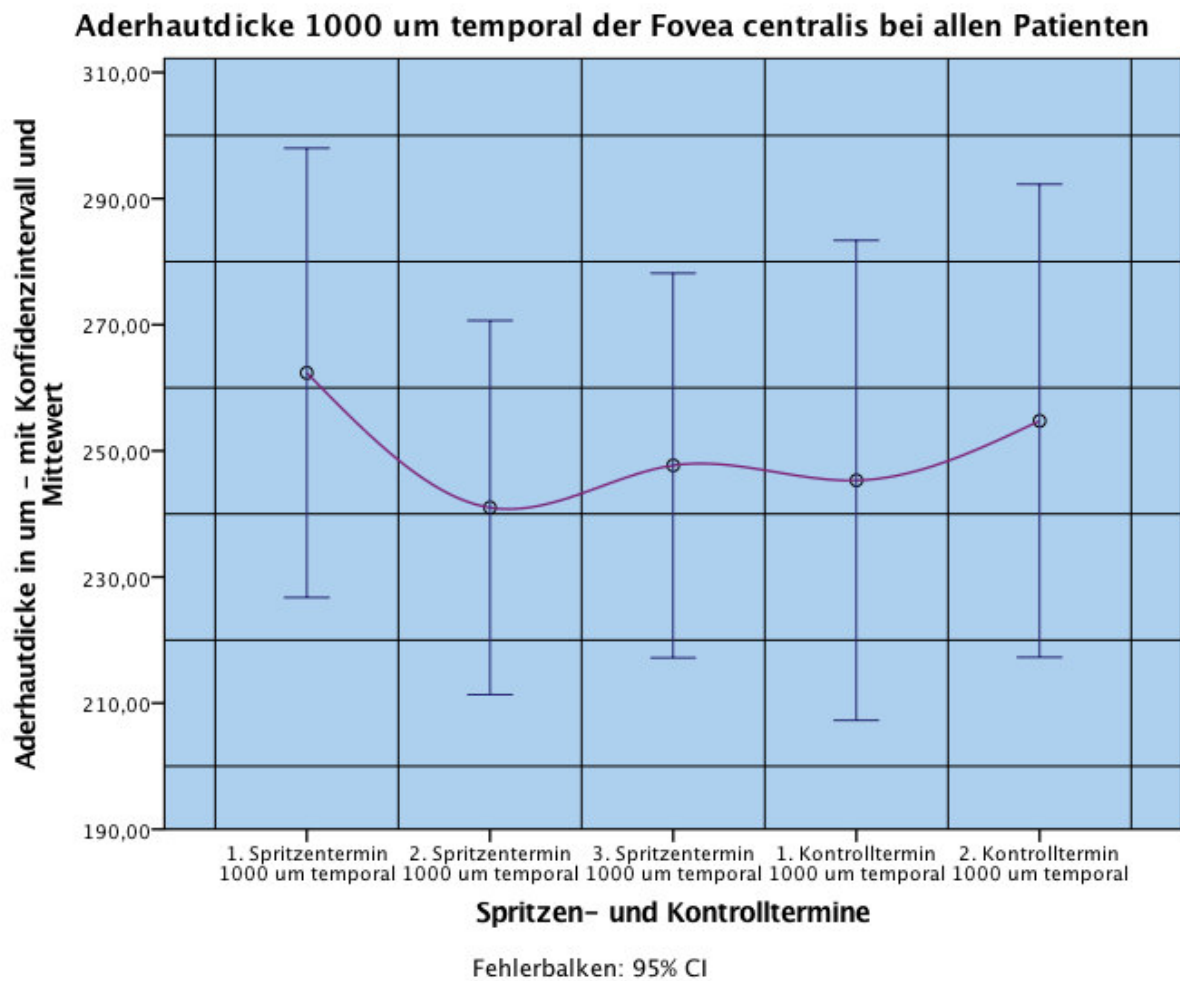
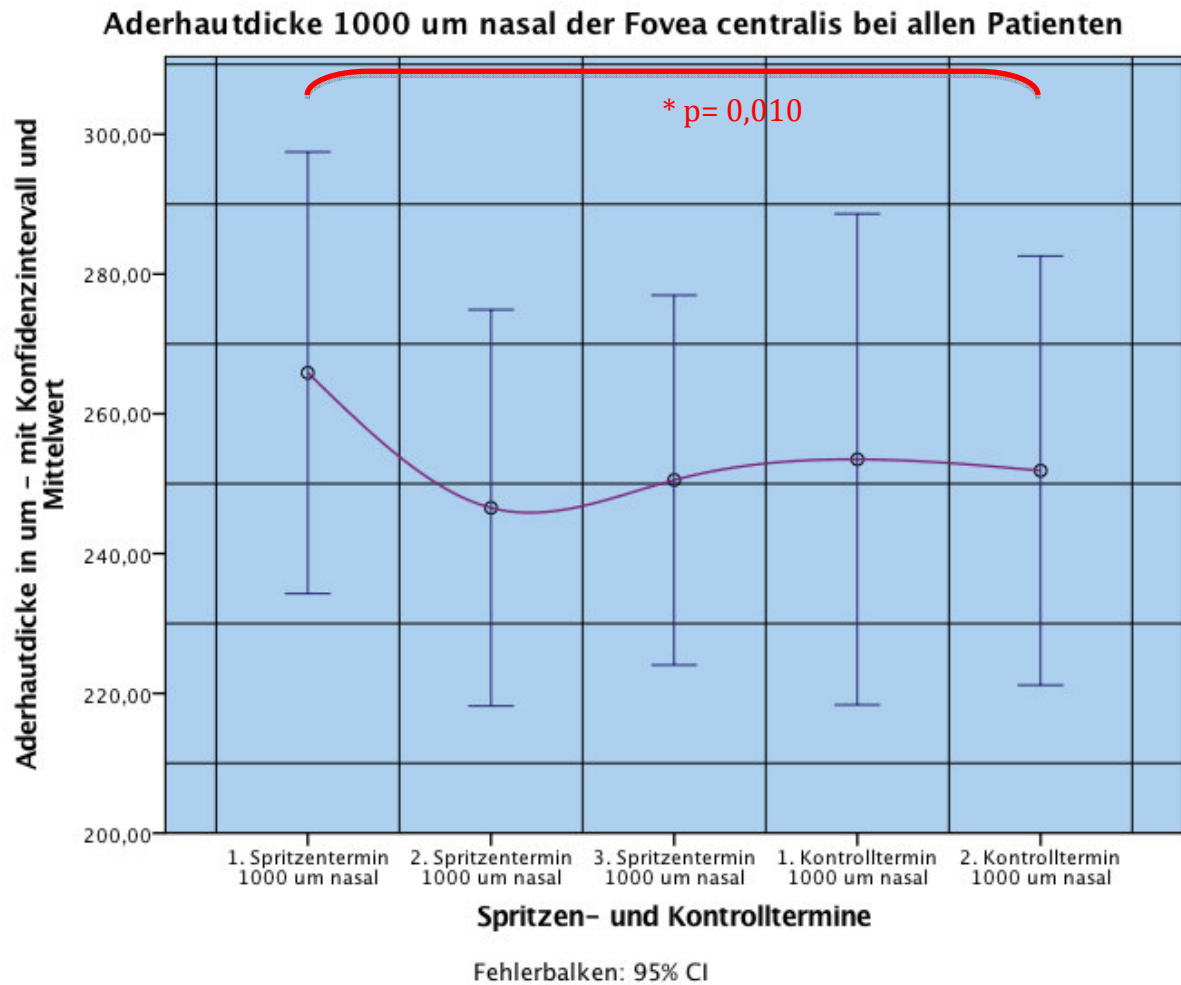


Tabelle 19: Datentabelle zu der Aderhautdicke 1 mm nasal der Fovea centralis bei allen Patienten

Datentabelle zu der Aderhautdicke 1000 μm nasal der Fovea centralis bei allen Patienten

	1. Spritzen- termin, 1000 μm nasal	2. Spritzen- termin, 1000 μm nasal	3. Spritzen- termin, 1000 μm nasal	1. Kontroll- termin, 1000 μm nasal	2. Kontroll- termin, 1000 μm nasal
Mittelwert	265,868	246,543	250,528	253,486	251,865
N	38	35	36	35	37
Standardabweichung	96,1109	82,5734	78,1908	102,2800	92,0939
Minimum	124,0	124,0	128,0	124,0	132,0
Maximum	616,0	464,0	448,0	622,0	586,0
Spannweite	492,0	340,0	320,0	498,0	454,0

Abbildung 16: Aderhautdicke 1 mm nasal der Fovea centralis bei allen Patienten



Die nachfolgende, abschließende Tabelle zeigt, dass keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Aderhautdicken in 1000 µm untereinander bzw. im Verhältnis zu der Aderhautdicke unter der Fovea centralis bestehen.

Tabelle 20: Signifikanzniveau der Unterschiede der verschiedenen Werte für die Aderhautdicke

Lokalisation	Signifikanzniveau ($p < 0,050$) 1. Spritzentermin, gemittelter Wert aus horizontalem und vertikalem wert	Signifikanzniveau ($p < 0,050$) 2. Kontrolltermin, gemittelter Wert aus horizontalem und vertikalem Wert
Fovea centralis + 1000 μ m temporal	0,377	0,581
Fovea centralis + 1000 μ m nasal	0,431	0,464
Fovea centralis + 1000 μ m superior	0,654	0,868
Fovea centralis + 1000 μ m inferior	0,719	0,713
1000 μ m superior + 1000 μ m infe- rior	0,943	0,839
1000 μ m temporal + 1000 μ m nasal	0,882	0,904

4.5. Subjektiver Therapieverlauf und Vergleich mit dem Partner- auge

Bei Befragung der Patienten nach Therapieende zu ihrer subjektiven Einschätzung, ob die Behandlung erfolgreich war oder nicht, unterschieden wir in dieser Studie in drei Kategorien: Verschlechterung, keine Veränderung und Verbesserung. Nach Auswertung dieser Befragung konnten folgende Daten gewonnen werden: Bei insgesamt 38 Studienaugen kam es bei 15 (39,5%) zu keiner Veränderung, bei 22 (57,9%) zu einer Verbesserung und lediglich bei einem (2,6%) Studienauge zu einer Verschlechterung.

Im Vergleich von Studien- und Partnerauge und der Entwicklung der Aderhautdicke in der Fovea centralis bestehen interessanterweise keine großen Unterschiede. Sowohl bei der Anfangsdicke als auch bei der Entwicklung während der Therapie. Hierbei sinkt die mittlere, zentrale Aderhautdicke sowohl bei dem Studien- als auch bei dem Partnerauge in gleichem Ausmaß. Nennenswert ist aber, dass es sich dabei um gemittelte Werte handelt und nicht auf individuelle Veränderungen einzelner Patienten eingegangen wurde. In der nachfolgenden Tabelle wurden die Anfangs- und

Endwerte miteinander verglichen, größere Abweichungen oder Verbesserungen während der Injektionsphase werden in dem drauffolgenden Diagramm dargestellt.

Tabelle 21: Vergleich der Entwicklung der Aderhautdicke in der Fovea centralis zwischen Studien- und Partnerauge

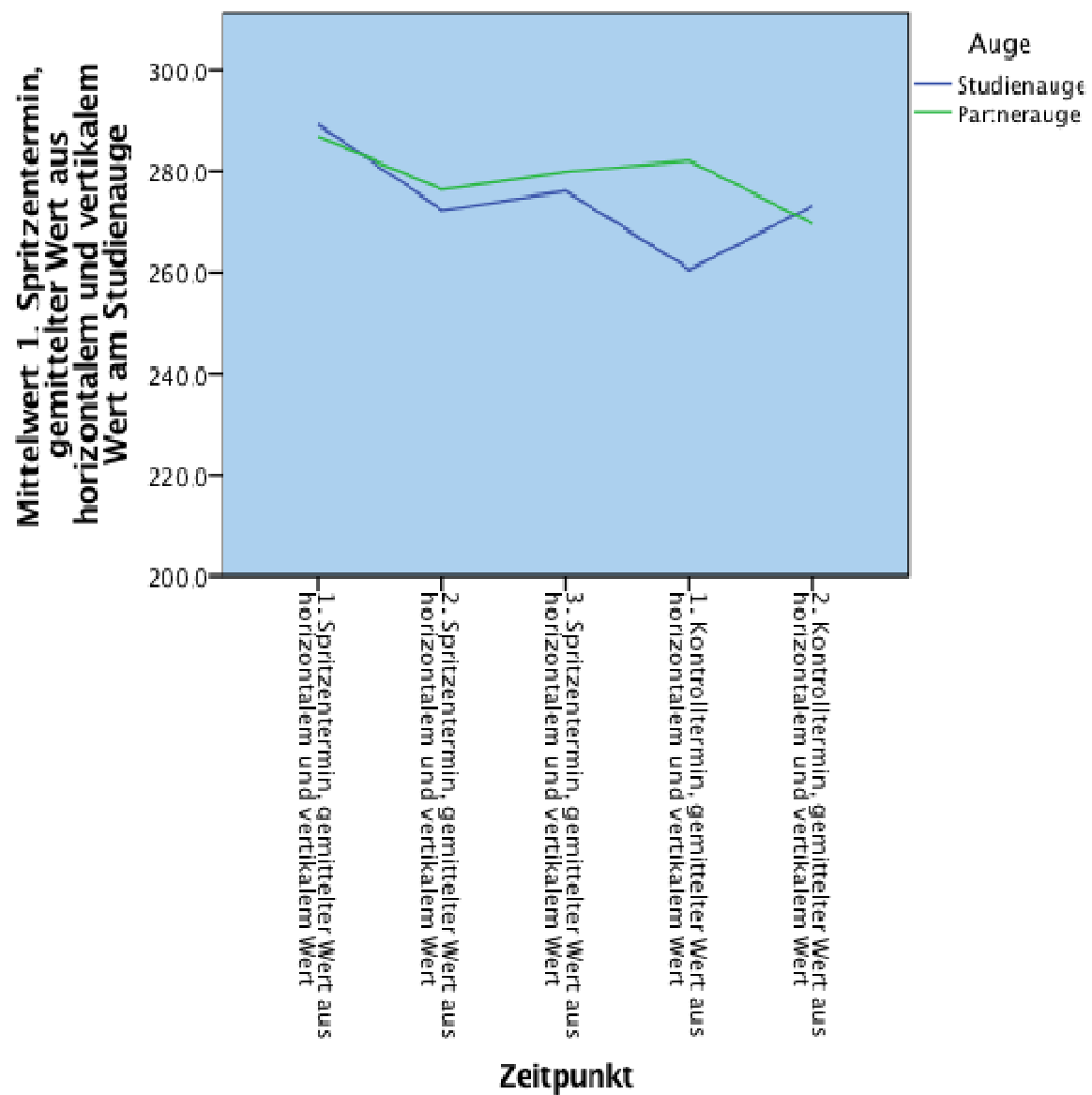
Vergleich der Entwicklung der Aderhautdicke in der Fovea centralis zwischen Studien- und Partnerauge

	1. Spritzentermin, gemittelter Wert aus horizontalem und vertikalem Wert am Studienauge	1. Spritzentermin, gemittelter Wert aus horizontalem und vertikalem Wert am Partnerauge	2. Kontrolltermin, gemittelter Wert aus horizontalem und vertikalem Wert am Studienauge	2. Kontrolltermin, gemittelter Wert aus horizontalem und vertikalem Wert am Partnerauge
Mittelwert	289,094	286,758	273,177	269,484
N	32	31	31	31
Standardabweichung	112,6401	112,0721	107,5956	101,7931
Minimum	118,0	145,0	113,0	145,0
Maximum	622,0	649,0	596,0	617,5
Spannweite	504,0	504,0	483,0	472,5

Das Ausmaß der Verringerung der zentralen, mittleren Aderhautdicke beträgt bei beiden Augen zwischen 15,917 μm und 17,274 μm , also eine Verringerung bei dem Studienauge von $289,094 \pm 112,640 \mu\text{m}$ auf $273,177 \pm 107,596 \mu\text{m}$ und bei dem Partnerauge von $286,758 \pm 112,072 \mu\text{m}$ auf $269,484 \pm 101,793 \mu\text{m}$.

In dem nachfolgenden Diagramm wurde der Verlauf der Aderhautdicke unterhalb der Fovea centralis dargestellt, sowohl für das Studienauge als auch für das Partnerauge. Statistisch signifikante Unterschiede bei den Anfangs- und Endwerten zwischen Partner- und Studienauge konnten nicht ermittelt werden. Jedoch differieren die Werte im Verlauf, vor allem zum Zeitpunkt des ersten Kontrolltermins stark.

Abbildung 17: Vergleich der Aderhautdicke in der Fovea centralis am Studien- und Partnerauge im Verlauf



5. Diskussion

5.1. Einleitung

Bevor die Optical Coherence Tomography Geräte entwickelt und auf den Markt gebracht wurden, stand für die klinischen Untersuchungen als unterstützende Möglichkeit der Evaluation sowohl des Schweregrades als auch der Ausbreitung der Makulaerkrankung lediglich die Fluoreszenzangiographie zur Verfügung. Mit ihr kann die Ausdehnung der nicht durchbluteten Areale und deren Lokalisation, ob sie peripher oder zentral auftreten und die zeitliche Veränderung dieser Bereiche dargestellt werden. Durch die Entwicklung von TD-OCT Geräten und deren Weiterentwicklung hin bis zu den SD-OCT Geräten konnte nun zusätzlich zu der reinen „Aufsicht“ auf die Netzhaut eine Darstellung im „Querschnitt“ erfolgen, welche die verschiedenen Schichten der Netzhaut darstellen kann. Nachdem Spaide et al. den Modus für EDI beschrieben und entwickelt hatte, um die Aderhaut besser darstellen und noch präziser visualisieren zu können, gab es viele neue Studien zu der Entwicklung und Morphologie der Aderhaut in gesunden und pathologisch veränderten Augen(180). In der Studie nach Wei et al. wurde postuliert, dass die durchschnittliche subfoveale, choroideale Dicke in gesunden Augen bei Patienten über 50 Jahren bei circa 250 μm liegt, dass es jedoch eine hohe individuelle Varianz gibt, die zwischen 8 μm und 854 μm liegt. Dabei war das einzige Kriterium zur Teilnahme an der Studie >50 Jahre. Diese subfoveale Aderhautdicke ist aber auch noch von einigen anderen Faktoren abhängig, wie zum Beispiel dem Alter, dem Geschlecht, der Linsendicke, der axialen Länge des Auges (Myopie) oder der Tiefe/Länge der anterioren Kammer(181). Im Vergleich dazu zeigen die Studien nach Spaide et al. oder Rahman et al. eine höhere mittlere subfoveale Aderhautdicke (318 μm bzw. 332 μm). Gründe dafür sind die im Vergleich verschiedenen untersuchten Patientengruppen, die in Alter, anatomischen Gegebenheiten aufgrund ethnischer Unterschiede (Tendenz bei Asiaten hin zu myopen Augen) und Refraktion variieren. Spaide untersuchte eine gesunde Patientengruppe mit dem Durchschnittsalter von 33,4 Jahre und Rahman eine gesunde Patientengruppe mit dem Durchschnittsalter von 38,5 Jahren(180,182).

Es ist auch ein Zusammenhang zwischen der Aderhautdicke und dem Alter der Patienten, jedoch vorrangig für Patienten älter als 60 Jahre, durch Ding et al und weiteren Studien dargestellt worden(183-185).

In der vorliegenden Studie werden die erhobenen Daten von 38 Studienaugen vor, während und nach der intravitrealen Therapie mit Ranibizumab bei retinalen Venenverschlüssen oder bei diabetischer Retinopathie im klinischen Alltag der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universität Regensburg untersucht. Die ermittelten Ergebnisse wurden ausgewertet und den Ergebnissen vergleichbarer Studien gegenübergestellt.

5.2. Visusverlauf

Mit einer mittleren Verbesserung von $0,17 \pm 0,31$ logMAR nach einem Drei-Spritzen-Zyklus mit Ranibizumab und einer anschließenden Kontrollzeit von zwei bis drei Monaten kann eine ähnliche Verbesserung des Visus bestätigt werden wie bei bereits durchgeführten und publizierten Studien(186-188). Das „Diabetic Retinopathy Clinical Research Network“ konnte in einer Studie zeigen, dass Besserungen in der retinalen Dicke sowie in der Sehschärfe, die durch die Behandlung mit Ranibizumab erzielt wurden, auch noch nach fünf Jahren vorhanden waren und aufrechterhalten werden konnten. Sie zeigten zudem, dass eine initiale Behandlung mit Ranibizumab mit einem kombinierten Einsatz von Laser der Behandlung eines Lasers alleine, Laser in Verbindung mit Triamcinolon oder einer Behandlung mit Laser in Kombination mit einem verspäteten Einsatz von Ranibizumab überlegen ist. So wurden während des 5-Jahres Zeitraums wesentliche Unterschiede in der Sehschärfe beobachtet, auch wenn alle Vorgehensweisen eine Reduktion der Makuladicke erzielten(189). Das wird auch durch die RIDE und RISE Studien untermauert, bei denen in der Komparator-Gruppe nach einer 24-monatigen Wartezeit im dritten Jahr dann im Mittel elf Injektionen Ranibizumab gegeben wurden und eine signifikante Verbesserung der Netzhautdicke festgestellt worden war, aber die Sehschärfe nach 36 Monaten sehr gering ausfällt im Vergleich zu Behandlungsgruppen mit einer sofortigen Ranibizumabtherapie(152). Im Gegensatz dazu wurde in der RESTORE-Studie aufgezeigt, dass auch bei Gabe von Ranibizumab nach einer 12-monatigen Wartezeit die Er-

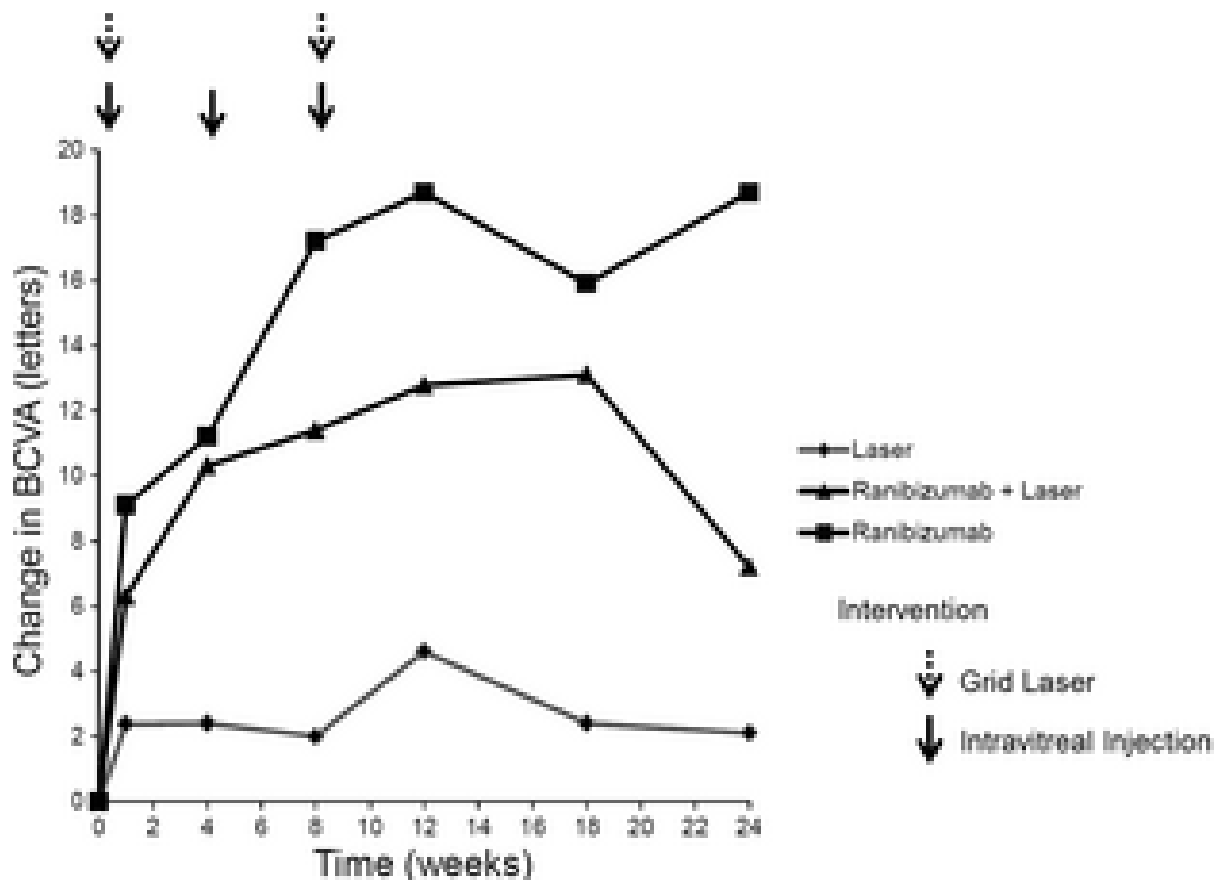
gebnisse nach 36 Monaten sehr ähnlich sind im Vergleich zu denen der Behandlungsgruppen der RIDE und RISE Studien(149).

Bressler et al. befassten sich in ihrer Studie mit Faktoren, die die Ergebnisse von einer Ranibizumabtherapie nach einem Jahr beeinflussen. Insbesondere vier Faktoren haben dabei einen größeren Einfluss auf die Sehschärfe nach einem Jahr: Die Sehschärfe zum Zeitpunkt des Beginns der Ranibizumabtherapie, das Alter des Patienten zu Beginn der Therapie, das Fehlen einer Retinopathie und eine weniger schwere Retinopathie als zunächst durch den behandelnden Augenarzt eingeschätzt. Auf die Sehschärfe günstig wirken sich also ein jüngeres Alter des Patienten als 60 Jahre, eine zu Beginn bereits bessere Sehschärfe (es muss jedoch unterschieden werden zwischen der Spanne der Besserung, die bei Patienten mit schlechterem Anfangsvisus größer ist und der endgültig zu erreichenden Sehschärfe, die bei Patienten mit besseren Anfangsvisus auch am Ende besser ist) und das Fehlen von Retinopathien. Auch sie konnten zeigen, dass sich die Ergebnisse in der Sehschärfe funktionell und anatomisch nach einem Jahr durch die Ranibizumabtherapie verbesserten(190).

Zudem konnte bei einem Großteil der Studienaugen eine Verbesserung oder eine Stabilisierung der aktuellen Situation erreicht werden, abhängig von dem jeweiligen Auswertungsverfahren schwankt dieser Anteil zwischen 86,8 % im ersten Auswertungsverfahren mit dem Kriterium „Veränderung der Sehschärfe um ≥ 1 logMARLinie“, also um mindestens 1 ETDRS-Zeile (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) und 94,8% im zweiten Auswertungsverfahren mit dem Kriterium „Veränderung der Sehschärfe um ≥ 3 logMARLinie“, also um mindestens 3 ETDRS-Zeilen.

Nachfolgendes Diagramm veranschaulicht, dass es bei einem Großteil der Studienaugen unter weitergeführter Therapie nur noch zu geringfügigen Schwankungen ohne bleibende Veränderungen kommen wird, da ein Maximum des Sehvermögens mit dem dritten Monat erreicht wird und dort stagniert(191).

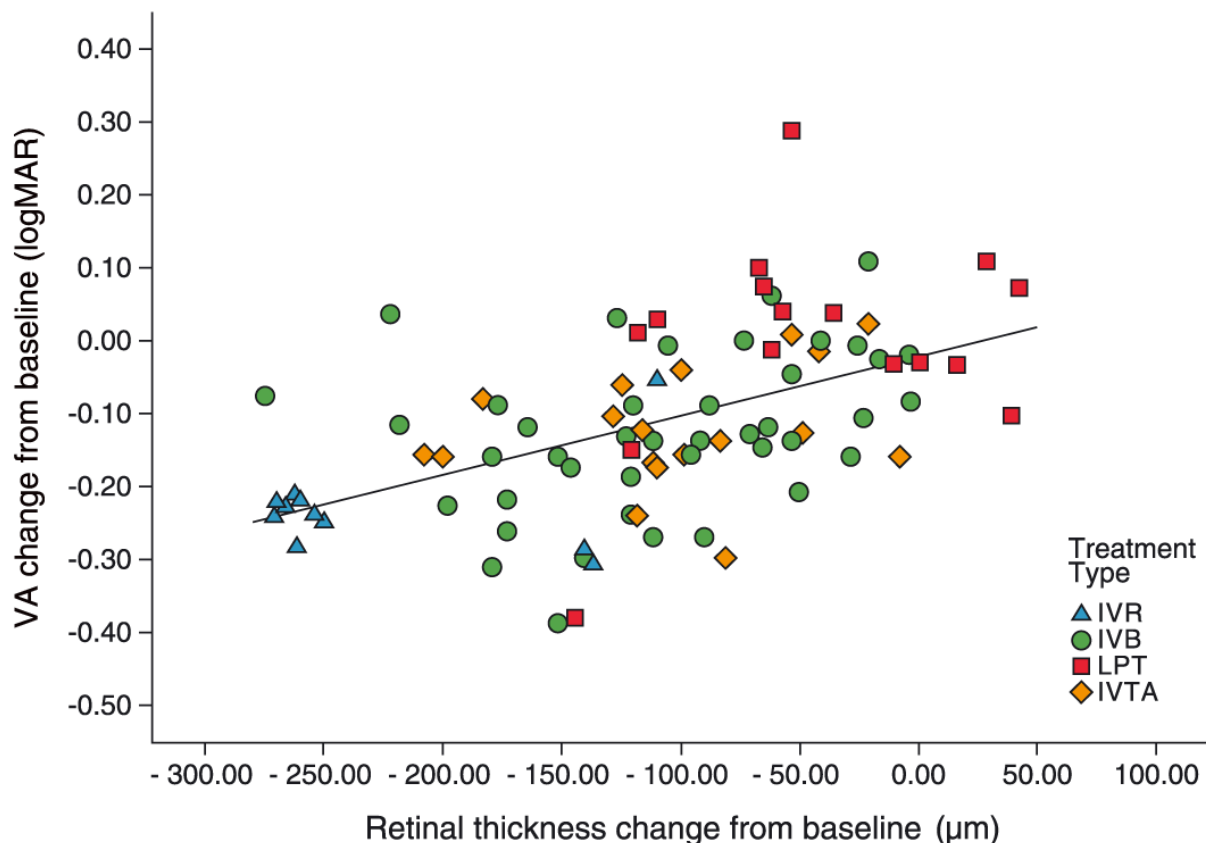
Abbildung 18: Veränderung des BCVA ab Beginn der Behandlung bis 6 Monate posttherapeutisch(191)



Die Verbesserung des BCVA wird durch die subjektiven Erfahrungen unseres Patientenkollektivs bestätigt, die mit fast 58% eine Verbesserung ihres Sehvermögens feststellten (s. Kapitel 4.1./ S. 42).

Der BCVA steht zudem in Relation zu dem Effekt von Ranibizumab auf die Netzhautdicke. Eine Ausdünnung dieser Schicht durch Ranibizumab hat in unserer Studie einen positiven Effekt auf den BCVA. Dieser Effekt wurde auch schon durch diverse andere Studien beobachtet und bestätigt(192-197). Sie alle haben über den Zusammenhang berichtet, dass eine größere Reduktion der Netzhautdicke ein größeres Ausmaß der Verbesserung des BCVA mit sich bringt. Bong et al. haben in ihrer Studie genau das bestätigt und folgendes Diagramm erstellt:

Abbildung 19: Scatter Plot zur Veranschaulichung der Veränderung von Netzhautdicke und logMar-Linien(198)



Durch dieses Diagramm konnten sie die Veränderung der Netzhautdicke in Abhängigkeit des jeweiligen Therapieansatzes darstellen: Injektionen mit Ranibizumab (IVR, blau), Injektionen mit Bevacizumab (IVB, grün), Laserbehandlungen (LPT, rot) und Injektionen mit Triamcinolon (IVTA, gelb). Außerdem konnten sie in ihren Ergebnissen verschiedene Verbesserungen des BCVA benennen, die erreicht werden, wenn die Netzhaut dünner wird: Sie postulierten eine Verbesserung um eine Zeile bei einer Verdünnung der NH um ca. 35 µm, um zwei Zeilen bei 125 µm und um drei Zeilen bei einer Verdünnung der NH um ca. 225 µm(198). Hierbei ist zu erwähnen, dass ein Therapieerfolg erst dann von klinischer Relevanz ist, wenn er auch so von den Patienten wahrgenommen wird(199).

Einen weiteren Diskussionspunkt stellt der „Ceiling/Flooring“-Effekt dar. Im Allgemeinen beschreibt dieser Effekt eine Gleichsetzung von Werten, die über die Messgrenzen eines Testverfahrens hinausgehen, sowohl im Bereich der unteren Messgrenze, als auch im Bereich der oberen Messgrenze. In unserem Fall lässt sich dieser Effekt auf die Tatsache herunterbrechen, dass Patienten mit einem anfänglich schlechteren

BCVA/ stärker verdickten Netzhaut mehr von einer Therapie mit Ranibizumab profitieren als Patienten mit einem zu Anfang besseren BCVA/ geringer verdickten Netzhaut (s. Kapitel 4.2./ S. 47+48, Tabelle 10 und Abbildung 7). Dies berichteten auch Singh et al. in ihrer Studie und postulierten, dass Patienten mit einem anfänglichen BCVA, der schlechter als 0,7 logMAR war, viel stärker hinsichtlich der Sehschärfe profitieren, als Patienten mit einem besseren BCVA. Hauptsächlich führten sie dieses Erkenntnis auf das viel größere Potential schlechter Ausgangswerte des BCVA zurück(200). Bestätigt werden diese Ergebnisse von den MARINA-Studien, die dokumentierten, dass Patienten mit besseren, anfänglichen BCVA nur geringere Verbesserungen in der Sehschärfe bei monatlichen Ranibizumab-Injektionen erfahren haben. Sie haben gezeigt, dass Patienten mit Ranibizumab-Therapie und anfänglich guten BCVA-Werten nur geringer von der Therapie profitierten als Patienten mit anfänglich schlechteren BCVA-Werten, also entsprechend ein „ceiling-effect“. Gleichzeitig wurde gezeigt, dass Patienten, die eine Placebo-Therapie erhielten, mit anfänglich besseren BCVA einen stärkeren Rückgang der Sehschärfe verzeichneten, als Patienten, die zu Anfang bereits einen niedrigen BCVA aufwiesen, also entsprechend ein „floor-effect“(201). Zudem dokumentierten Singh et al., dass Patienten mit einer anfänglich dickeren Netzhaut bzw. einer schweren pathologischen Netzhautverdickung viel stärker von einer Therapie mit anti-VEGF profitieren als Patienten, die von vornherein eine dünnere Netzhaut vorweisen(200). Diese Ergebnisse konnten wir in unserer Studie bestätigen, denn wir konnten nachweisen, dass die Therapie mit Ranibizumab einen größeren Einfluss auf größere Flüssigkeitsansammlungen hat als auf kleinere (s. Kapitel 4.2./ S. 45 - 48, Tabelle 9,10 und Abbildung 6,7).

Hohe Unterschiede des BCVA sowohl vor als auch nach der Therapie in dieser Studie können auf die heterogene Patientengruppe zurückgeführt werden, die erstens mit sehr unterschiedlichen Anfangsvisus beginnen, zweitens sehr unterschiedlich von der Therapie profitieren und drittens differente Diagnosestellungen aufweisen (s. Kapitel 4/ S. 41, Tabelle 7).

5.3. Zentrale Netzhautdicke

In dieser Studie wurde gezeigt, dass sich eine deutliche Abnahme der zentralen-mittleren Netzhautdicke bei allen Patienten eingestellt hat. Wenn man nun die einzelnen Patientengruppen separat betrachtet, kam es zwar im Verlauf der Therapie bei allen zu einer Reduktion der Netzhautdicke, jedoch in unterschiedlichem Ausmaß. Bei den Patienten mit diabetischer Retinopathie hatte die Therapie mit intravitrealen Injektionen einen geringeren Effekt als bei Patienten mit Zentralvenenverschlüssen (s. Kapitel 4.2./ S. 45 - 48, Tabelle 9,10 und Abbildung 6,7).

Dies untermauert auch die Studie nach Kiss et al., die zeigt, dass Ranibizumab als Initialtherapie eine signifikante Reduktion der Netzhautdicke bei ZVV und VAV zur Folge hat, während bei Patienten mit DR lediglich eine moderate Reduktion erreicht wird(202).

Zurückführen lässt sich das aber nicht auf Begleiterkrankungen, z.B. Nierenerkrankungen, von Diabetes. Grundsätzlich beschreiben zwar Zhang et al. in ihrer Studie, dass die Kreatinin-Clearance einen Einfluss auf die Elimination von Ranibizumab im Serum haben kann. Allerdings wird der Effekt von Ranibizumab im Glaskörper nicht von der Nierenfunktion beeinflusst und kann demzufolge unabhängig von Nierenerkrankungen wirken. Dies zeigt sich demnach auch bei Patienten mit schweren Nierenleiden: Auch bei ihnen kam es zu keinen signifikanten Eliminationserscheinungen von Ranibizumab im Glaskörper. Zudem bewiesen Zhang et al., dass keine krankheitsspezifischen Faktoren oder Ausgangswerte einen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ranibizumab im Serum haben(203).

Nachfolgende Tabelle zeigt die unterschiedlichen Konzentrationen an VEGF bei den verschiedenen Diagnosen, sowohl im Glaskörper als auch im Kammerwasser. Hierbei wird deutlich, dass zum einen die Konzentration im Kammerwasser deutlich höher ist als im Glaskörper, zum anderen aber auch deutlich höhere Konzentrationen bei der Diagnose ZVV im Verhältnis zu DR vorhanden sind. Vor allem bei schlechter Diabetes-Erkrankung (siehe Tabelle: quiescent DR 0,1 ng/ml) sind die VEGF-Konzentrationen um einiges niedriger als bei den akut verlaufenden retinalen Verschlüssen (siehe Tabelle: central vein occlusion 9 ng/ml)(204). Da die DR eine

sehr komplexe Erkrankung ist und viele Faktoren eine Rolle spielen, kann es zu sehr unterschiedlichem Ansprechen auf die Therapie mit anti-VEGF kommen(205). So wurde in der Studie nach Das et al. beschrieben, dass es zusätzlich durch oxidativen Stress oder Entzündung zu einer Erhöhung von Wachstumsfaktoren- und Zytokin-konzentrationen kommen kann, die dann wiederum den Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke und folgend eine DR verursachen können. Dazu zählen unter An-derem Angiopoetin, Tumornekrosefaktoren, Interleukine und Matrix-Metallo-Proteinasen(206). Diese unterschiedlichen Aspekte untermauern unsere Ergebnisse, dass der Effekt von Ranibizumab auf ZVV/VAV größer ist als auf die DR (s. Kapitel 4.2./ S. 45 - 50, Tabelle 9 - 11 und Abbildung 6 - 8).

Tabelle 22: Konzentration an VEGF in Bezug zu den verschiedenen Erkrankungen(204)

CLINICAL FINDING	AQUEOUS FLUID			VITREOUS FLUID		
	VEGF	NO. OF SAMPLES	P VALUE	VEGF	NO. OF SAMPLES	P VALUE
No neovascular disorder	0.1±0.2	19	—	0.05±0.00	12	—
Diabetes mellitus						
No retinopathy	0.05±0.00	8	0.377	—	0	—
No proliferative retinopathy	0.1±0.1	23	0.534	0.05±0.00	1	—
Proliferative retinopathy						
Quiescent	0.1±0.1	12	0.548	0.3±0.7	29	0.297
Active	5.5±7.0	24	0.012	2.6±5.7	46	0.035
Neovascularization of the iris						
Quiescent	0.1±0.1	2	0.859	0.05±0.00	3	0.335
Active	7.3±7.1	21	<0.001	5.1±8.6	12	0.050
Central-retinal-vein occlusion	9.0±8.0	4	<0.001	—	0	—
Retinopathy of prematurity	2.4±2.1	3	<0.001	—	0	—

*Concentrations of VEGF are expressed as nanograms of immunoreactive VEGF per milliliter of sample. Plus-minus values are means ±SD. P values are for the comparison with the group with quiescent neovascularization of the same type or, if no such group is shown, with the group with no neovascular disorders.

Zudem wurde in unserer Untersuchung aufgezeigt, dass sich nach Abschluss der Therapie die zentrale Netzhautdicke innerhalb einiger Wochen dem Anfangsniveau wieder annähert. Letztendlich bleibt die Netzhautdicke aber im Schnitt um ca. 150 µm unter dem Anfangswert vor der Injektionstherapie (s. Kapitel 4.2., S. 43 - 44, Tabelle 8, Abbildung 5). Pieramici et al. haben in einer prospektiven Studie vergleichbare Ergebnisse dokumentiert. Dabei wurde eine Verbesserung des BCVA sowie der zentralen Netzhautdicke innerhalb der ersten drei Monate dokumentiert, in denen es

zu Injektionen kam. In den nachfolgenden 3-9 Monaten nach der ersten Spritze kam es allerdings zum Wiederauftreten bzw. zur erneuten Vergrößerung von Makulaödem. Dieses Phänomen ist wahrscheinlich auf eine erhöhte Expression von VEGF-Rezeptoren zurückzuführen. Aus diesem Grund hat Pieramici auch eine individuelle Therapie mit weiteren monatlichen Injektionen je nach klinischen Befunden und OCT-Aufnahmen angeraten(207). Bei der Patientengruppe dieser klinischen Studie wurde dies ebenfalls individuell entschieden und gegebenenfalls weitere Injektionen durchgeführt. Da wir allerdings als Schlusspunkt der Datenerhebung dieser Studie den zweiten Kontrolltermin festgesetzt haben, fließen weitere Veränderungen durch zusätzlich gegebene Spritzen nicht in die Datenmenge dieser Studie mit ein.

5.4. Änderung der Aderhautdicke

Eine Änderung der choroidalen Dicke nach intravitrealer anti-VEGF Therapie wurde schon durch mehrere Studien beschrieben. So untersuchten Kniggendorf et al. in ihrer Studie die Veränderungen der Choroidea bei diabetischen Makulaödemen und konnten zeigen, dass es durch eine anti-VEGF Therapie mit Ranibizumab zu einer Ausdünnung der Aderhaut um durchschnittlich 25-30 µm nach sechs Monaten kommt. In Hinblick auf VAV konnten Coban-Karatas et al. zeigen, dass die zentrale Aderhautdicke zu Beginn im Studienauge mit 463 µm signifikant höher war als im Partnerauge mit 235 µm. Durch die Therapie mit Ranibizumab reduzierte sich die Dicke der Aderhaut des Studienauges auf 295 µm und hatte an den Kontrollterminen keine signifikanten Unterschiede mehr in Bezug auf die Aderhautdicke des Partnerauges(208). Weitere Studien nach Yamazaki et al. (209) und Tsuiki et al. (210) berichten von einer Reduktion der choroidalen Dicke. Sie konnten nachweisen, dass sich bei den therapierten Augen eine Reduktion von 244 µm auf 218 µm nach 3 Monaten einstellte.

Demgegenüber zeigte Ellabban et al. keine Änderung der Aderhautdicke nach Therapie mit Ranibizumab bei der Erkrankung AMD(211). Durch die VEGF-Antikörper, die die Expression von VEGF inhibieren, kann man rückschließen, dass eine Reduk-

tion auf die Injektionstherapie zurückzuführen ist. Auch Coban-Karatas et al. postulierten, dass eine Reduktion der Aderhautdicke durch eine Therapie mit anti-VEGF erreicht werden kann, da eine erhöhte Expression an VEGF in VAV zu einer Verdickung der Aderhaut führt(208). Weitere Studien belegen den „positiven“ Effekt einer anti-VEGF Therapie auf die Aderhautdicke bei verschiedenen Erkrankungen(212, 213). So zeigte auch Yiu et al. eine Reduktion der zentralen Aderhautdicke nach einer Therapie mit anti-VEGF-Injektionen bei diabetischen Makulaödemen nach sechs Monaten(213). Bestärkend zeigten Kniggendorf et al.(214) in ihrer Studie ebenfalls eine Reduktion der Aderhautdicke nach anti-VEGF Therapie und führten das auf die Fähigkeit von Ranibizumab bzw. Bevacizumab zurück, alle retinalen Schichten bis hin zur Choroidea penetrieren zu können, um dort dann in der Wand von choroidalen Venen zu akkumulieren(215-217) und durch eine Inhibition von VEGF-Körpern eine Konstriktion von Venen zu verursachen. Dadurch kommt es letztlich zu einer Verdünnung der Aderhaut.

In unserer Studie ist aufgefallen, dass die Aderhautdicke ihre niedrigsten Werte erst zum ersten Kontrolltermin erreicht hat, im Vergleich dazu erreichte die Netzhautdicke in unserer Studie diesen Tiefpunkt im Durchschnitt bereits beim dritten Spritzetermin (s. Kapitel 4.3., S. 51 – 52, Tabelle 12, Abbildung 9). Eine Erklärung dafür kann die Studie nach Stewart et al. liefern, die zeigte, dass zwar sowohl die hCEC (human choroidal endothelial cells) als auch die hREC (human retinal endothelial cells) durch die VEGF-Isoformen 121 und 165 stimuliert werden, jedoch in ganz unterschiedlichen Ausmaß. Während die Prolifertion von hCEC durch die Isoform 121 nur um 37,6% zunimmt, steigt die Prolifertion von hREC um 109,2% (bei Isoform 165: hCEC um 29% während hREC um 90,5% steigt)(218). Durch die starke Proliferation und das intensivere Ansprechen der hREC auf die anti-VEGF des Ranibizumab könnte sich der frühere Tiefstwert der Netzhautdicke im Vergleich zur Aderhautdicke erklären lassen.

In unserer Studie wurde bereits gezeigt, dass sich die Aderhautdicke sowohl zentral als auch im Abstand von 1000 µm zum Zentrum durch den Wirkstoff Ranibizumab reduziert hat. Einige Wochen nach Abschluss der Injektionstherapie wird die Aderhaut wieder dicker, bleibt aber trotzdem noch ca. 16 µm unter dem Anfangsniveau.

In der Studie nach Xu et al. (219) wurde die Abhängigkeit der choroidalen Dicke von der Allgemeinerkrankung Diabetes Mellitus beschrieben. Dabei wurde festgestellt, dass nach Anpassung weiterer Faktoren wie Alter, Geschlecht, Dicke der Linse u.v.m. eine verdickte Aderhaut zu erkennen ist. Allerdings postulierten sie keine Verbindung zwischen einer diabetischen Retinopathie bzw. dem fortgeschrittenen Grad der Erkrankung und der Aderhautdicke. Regatieri et al. beschrieb im Gegensatz dazu, dass die choroidale Dicke bei Patienten(n=49) mit diabetischen Ödemen bzw. der diabetischen Retinopathie dünner ist als bei Gesunden(220). Auch zeigten Esmaeelpour et al. (221) in ihrer Studie bei Patienten(n=33) mit Diabetes, dass die Aderhautdicke mit 303 μm signifikant reduziert ist im Vergleich zu Augen bei Gesunden mit einer durchschnittlichen Aderhautdicke von 388 μm .

In unserer Studie kam es im Laufe der Therapie zu einer signifikanten Reduktion der Aderhautdicke bei der Fovea centralis von Anfangs- auf Endniveau um 16 μm in der gesamten Patientengruppe und um 8 μm bei den Patienten mit diabetischer Retinopathie. Damit unterstützt unsere Studie die Ergebnisse der Studien von Regatieri et al. und Esmaeelpour et al., auch wenn das Signifikanzniveau für die Veränderung mit $p=0,004$ bzw. $p=0,030$ nicht hochsignifikant ist.

Diese verschiedenen Studienergebnisse können auf eine niedrige Patientenzahl, auf verschiedene Schweregrade und auf unterschiedliche Dauer der Erkrankung in den einzelnen Studien oder auf eine ungenaue Messtechnik durch OCT-Geräte zurückgeführt werden.

Limitationen in dieser Studie stellen die niedrige Patientenzahl, eine heterogene Patientengruppe mit verschiedenen Eingangsdiagnosen sowie ein geringes Follow-up nach Abschluss der Therapie dar.

Abschließend lässt sich feststellen, dass die Studienlage zu der Veränderung der Aderhautdicke im Rahmen einer anti-VEGF Therapie nicht eindeutig ist und die Ergebnisse unserer Studie sich keiner bestimmten Richtung zuordnen lassen. Geringe Unterschiede lassen sich in den bereits dargestellten Limitationen und in einem unterschiedlichen Studienaufbau erklären.

5.5. Vergleich mit dem Partnerauge

In der Studie nach Tsuiiki et al. wurde abschließend postuliert, dass die subfoveale, choroidale Dicke in den Studienaugen ($n=36$) mit Diagnose ZVV signifikant höher ist als bei den Partneraugen (210). Wir haben aber in unserer Studie gesehen, dass sich sowohl Studien- als auch Partnerauge nach Abschluss der Therapie an dem Studienneuge in gleichem Ausmaß verringert haben, aber die Veränderung der Dicke lediglich 3-4 μm beträgt – also im Bereich der Messungenauigkeit liegt (s. Kapitel 4.5., S. 64 – 65, Tabelle 21, Abbildung 17).

Michalska-Malecka et al. postulieren in ihrer Studie, dass sich durch die Therapie eines an AMD erkrankten Auges mit Ranibizumab auch an dem Partnerauge Reduktionen der zentralen Netzhautdicke nach drei Monaten nachweisen lassen (222). Dabei berufen sie sich auf Studien anderer Forscher hinsichtlich AMD (223, 224) bzw. anderer Erkrankungen des Auges (225, 226), die ebenfalls postulieren, dass Ranibizumabtherapien eine Reduktion der Netzhautdicke sowohl des Studienauges als auch des unbehandelten Auge bewirken. Ein Grund dafür kann ein systemischer Übertritt der intravitrealen Ranibizumabinjektion sein. Allerdings hat Xu et al. bewiesen, dass die Halbwertszeit von Ranibizumab im Serum lediglich zwei Stunden beträgt (227).

Gamulescu et al. konnten in ihrer Studie ebenfalls keinen therapeutischen, systemischen Effekt von Ranibizumab auf das unbehandelte Auge feststellen. Sie untersuchten 26 Patienten mit einer bilateralen, exsudativen AMD und behandelten diese mit Ranibizumabinjektionen. Dabei machten sie OCT-Aufnahmen vor der Therapie und zwei Wochen nach der ersten Spritze in eines der beiden Augen. Sie stellten fest, dass die zentralen Netzhautdicken der behandelten Augen massiv reduziert wurden (von 370 auf 275 μm), während die unbehandelten Augen einen Anstieg der Netzhautdicke zu verzeichnen hatten (von 349 auf 403 μm) (228).

Weitere Studien müssen diese Ergebnisse bestätigen bzw. widerlegen und Klarheit über systemische Einflüsse von Ranibizumab bringen.

6. Zusammenfassung

6.1. Ziel der Arbeit

Ziel dieser prospektiven, klinischen Studie war es, die Entwicklung und eventuelle Reaktion der Aderhaut im Rahmen einer Ranibizumabtherapie sowohl bei Patienten mit diabetischen Makulaödemen als auch bei Patienten mit retinalen Venenverschlüssen zu beobachten und zu beschreiben. Weiterführend wurden Untersuchungen hinsichtlich der Entwicklung der Sehschärfe und hinsichtlich der Veränderungen im Vergleich zum Partnerauge im Laufe der Therapie durchgeführt.

6.2. Patienten und Methoden

Diese prospektive Studie wurde an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Regensburg durchgeführt. Nach Zustimmung der Ethikkommission wurden im Zeitraum von August 2014 bis April 2015 insgesamt 35 Patienten in die Studie aufgenommen, von denen bei Studienende die Daten von 38 Augen ausgewertet wurden. Einschlusskriterien waren (I) Patienten mit Diagnose: „retinaler Venenverschluss“, (II) Patienten mit Diagnose „diabetes-induzierte Retinopathie“, (III) Therapieplanung mit einem 3-Spritzen-Zyklus an dem zu behandelnden Auge. Bei allen Patienten wurde eine Serie von drei monatlich aufeinanderfolgenden, intravitrealen Injektionen von 0,5 mg Ranibizumab (Lucentis®, Novartis International AG, Schweiz) durchgeführt. Im Rahmen der Erstvorstellung und vor Beginn der Therapie wurden sowohl bei der Diagnosestellung als auch bei einem Kontrolltermin eine vollständige, ophtalmologische Untersuchung mit Ermittlung der bestkorrigierten Sehschärfe, Funduskopie und Fundusfotographie durchgeführt. Zudem wurde bei jedem Patienten zur Diagnosesicherung eine Fluoreszeinangiographie angeordnet um verifizieren zu können, ob es sich um einen retinalen Venenverschluss oder um eine diabetische Retinopathie handelt und um genauer zu evaluieren, welche und wie viele Areale der Netzhaut betroffen sind. Des Weiteren wurden bei jedem Termin (bei drei Spritzen- und bei zwei Kontrollterminen) OCT-Aufnahmen angefertigt.

Dabei wurden bei jedem Termin acht Bilder gemacht: Jeweils vier Bilder pro Auge, bei denen immer zwei mit Fokus auf die Netzhaut (EDIOFF-Modus) und zwei mit Fokus auf die Aderhaut (EDION-Modus) angefertigt wurden. Im Zuge dessen wurden ein langer vertikaler und ein langer horizontaler Schnitt angefertigt. Es wurden pro Termin deswegen so viele Bilder aufgenommen, damit immer die bestmögliche Auflösung für die verschieden-artigen und verschieden-lokalisierten Schichten gewährleistet werden konnte.

Nach Abschluss der Therapie wurde der Verlauf der Behandlung an zwei Kontrollterminen (Follow-up) beobachtet, jeweils im Abstand von vier bis sechs Wochen. Analog der Untersuchung bei der Erstvorstellung wurde an diesen Terminen eine vollständige ophtalmologische Untersuchung durchgeführt und dann je nach Befund entschieden, ob der Patient weiter in Behandlung bleiben muss oder zunächst eine Behandlungspause eingelegt werden kann. Im Rahmen dieser Studie war jedoch der zweite Kontrolltermin der Endpunkt.

Die Patienten wurden routinemäßig nach einem standardisierten Follow-up-Interview der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde an der Universitätsklinik Regensburg bei den Kontrollterminen befragt, durch das unter anderem die subjektive Wahrnehmung des Sehvermögens im Vergleich zum Ausgangszustand der Patienten erfasst wurde. Ihre Bewertung wurde dabei in folgende drei Kategorien unterteilt: Verschlechterung, keine Veränderung oder Verbesserung.

Abschließend wurden verschiedene OCT-Parameter (CRT im Verlauf, SRF im Verlauf, BCVA im Verlauf sowie die Aderhautdicke im Verlauf) ermittelt.

6.3. Ergebnisse

Insgesamt wurden die Daten von 35 Patienten bzw. 38 Studiaugen ausgewertet. Nach Beurteilung durch die Fluoreszeinangiographie, die bei der Eingangsuntersuchung durchgeführt wurde, erhielten 19 von 38 Augen (50%) die Diagnose diabeti-

sche Retinopathie, 6 von 38 Augen (15,8%) Zentralvenenverschluss und 13 von 38 Augen (34,2%) Venenastverschluss.

Die mittlere, foveale Netzhautdicke (CRT) aller Augen, die im OCT gemessen wurden, ging von $535,829 \pm 170,180 \mu\text{m}$ bei der Eingangsuntersuchung auf $388,784 \pm 155,709 \mu\text{m}$ bei der zweiten Kontrolluntersuchung zurück. Auch nach Aufteilung der gesamten Patientengruppe in die Untergruppen nach Diagnosestellung ist eine Reduktion erkennbar, allerdings in unterschiedlichem Ausmaß. So sank das Anfangsniveau bei Patienten mit diabetischer Retinopathie von $473,500 \pm 132,661 \mu\text{m}$ auf $386,237 \pm 159,678 \mu\text{m}$, bei den Zentralvenenverschlüssen von $597,667 \pm 223,515 \mu\text{m}$ auf $481,417 \pm 195,283 \mu\text{m}$ und bei den Venenastverschlüssen von $598,385 \pm 172,569 \mu\text{m}$ auf $346,500 \pm 116,831 \mu\text{m}$. Die niedrigste zentrale mittlere Netzhautdicke wurde bei dem dritten Injektionstermin sowohl bei der gesamten Patientengruppe als auch in allen Untergruppen gemessen. Es ließ sich in der gesamten Gruppe eine signifikante Reduktion von $147,045 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$) im Vergleich zum Anfangsniveau ermitteln.

Die OCT-Aufnahmen wurden in dieser Studie auch hinsichtlich subretinaler Flüssigkeit untersucht, dabei wurde aber nur in einem Fall eine Ansammlung nachgewiesen. Aus diesem Grund kann hieraus keine Schlussfolgerung gezogen werden.

Eine Beurteilung des Erfolges der Behandlung wurde auch durch die Patienten selbst gemacht und in dieser Studie in drei Kategorien dokumentiert. Bei 38 Studiaugen kam es bei 15 (39,5%) zu keiner Veränderung, bei 22 (57,9%) zu einer Verbesserung und lediglich bei einem (2,6%) Studiauge zu einer Verschlechterung.

Diese subjektive Einschätzung der gesamten Patientengruppe lässt sich auch durch die Betrachtung des objektiven BCVA bestätigen, der sich von anfangs $0,48 \pm 0,32$ logMAR auf $0,31 \pm 0,3$ logMAR nach Beendigung der Therapie verbesserte.

Eine weitere Bestätigung dieser Entwicklung sind die Ergebnisse der beiden Auswertungsverfahren((I) Veränderung ≥ 1 logMARLinie und (II) Veränderung ≥ 3 logMARLinien). Dabei kam es im ersten Auswertungsverfahren bei 73,6% der Studiaugen zu einer Verbesserung und lediglich bei 13,2% zu einer Verschlechterung. Durch die veränderte Kriteriumsauswahl im zweiten Auswertungsverfahren

reduzieren sich die Gruppen der Studienaugen mit Verbesserung (28,9%) und Verschlechterung (5,2%) im Vergleich zu den stabilen Studienaugen mit 65,8%. Jedoch zeigt sich auch hier, dass die geringste Anzahl der Studienaugen eine Verschlechterung aufweist.

Das zentrale Untersuchungsobjekt dieser Studie ist die Entwicklung der Aderhautdicke. Dabei wurde zunächst auf die zentrale, subfoveale Aderhautdicke eingegangen. Bei allen Patienten kam es im Laufe der Therapie zu einer Reduktion des Anfangsniveaus von $284,974 \pm 113,307 \mu\text{m}$ auf $268,878 \pm 106,354 \mu\text{m}$ beim zweiten Kontrolltermin. In allen Untergruppen verhält sich die Reduktion ähnlich, wobei das Ausmaß bei den Venenastverschlüssen etwas größer ist als bei den Zentralvenenverschlüssen und diese wiederum haben eine etwas höhere Reduktion als die Patienten mit diabetischer Retinopathie. Die niedrigsten Werte der mittleren Aderhautdicken lagen bei der gesamten Patientengruppe und bei den Untergruppen an den ersten Kontrollterminen, lediglich bei der Patientengruppe mit VAV an dem zweiten Kontrolltermin.

Die im Mittel geringere Verdünnung der Aderhaut im Gegensatz zu der Veränderung der Netzhaut könnte auf einen geringeren Einfluss des Wirkstoffes Ranibizumab auf die Aderhaut als auf die Netzhaut hindeuten. Gleichzeitig zeigt jedoch die Aderhaut auch keine so starke Schwellung vor Beginn der Therapie wie die Netzhaut. Interessant ist der verspätete Zeitpunkt der maximalen Verdünnung der Choroidea im Vergleich zur Netzhaut. Dies mag auf einen verzögerten Einfluss des Medikamentes auf die tieferliegende Aderhaut oder auf eine langsamere Reaktion der Aderhaut hindeuten.

Diese Annahme wird auch durch die Ergebnisse der Aderhautdicke in 1000 μm Abstand superior und inferior bestätigt.

In dieser Studie wurde auch ein Vergleich mit dem Partnerauge durchgeführt, bei dem die zentralen Aderhautdicken beim ersten Injektionstermin und beim zweiten Kontrolltermin verglichen wurden. Hierbei sinkt die mittlere, zentrale Aderhautdicke sowohl beim Studien- als auch beim Partnerauge in gleichem Ausmaß.

7. Literaturverzeichnis

1. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117(2):313-9.e1.
2. Hayreh SS, Zimmerman MB. Branch retinal vein occlusion: natural history of visual outcome. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(1):13-22.
3. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol*. 1994;117(4):429-41.
4. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24(4):493-519.
5. Parodi MB, Bandello F. Branch retinal vein occlusion: classification and treatment. *Ophthalmologica*. 2009;223(5):298-305.
6. Ponto KA, Elbaz H, Peto T, Laubert-Reh D, Binder H, Wild PS, et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. *J Thromb Haemost*. 2015;13(7):1254-63.
7. Napal JJ, Neila S, Perez-Montes R, Sierra I, Ruiz S, Hernandez JL. The role of coagulation disorders in patients with retinal vein occlusion. *QJM*. 2015.
8. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(4):486-91.
9. Quinlan PM, Elman MJ, Bhatt AK, Mardesich P, Enger C. The natural course of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1990;110(2):118-23.
10. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1113-23 e15.
11. Brown DM, Wyckoff CC, Wong TP, Mariani AF, Croft DE, Schuetzle KL, et al. Ranibizumab in preproliferative (ischemic) central retinal vein occlusion: the rubeosis anti-VEGF (RAVE) trial. *Retina*. 2014;34(9):1728-35.
12. Feltgen N, Pielen A. [Retinal vein occlusion : Epidemiology, classification and clinical findings]. *Ophthalmologe*. 2015;112(7):607-20.
13. Kearns TP, Hollenhorst RW. Venous-Stasis Retinopathy of Occlusive Disease of the Carotid Artery. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1963;38:304-12.
14. Koizumi H, Ferrara DC, Brue C, Spaide RF. Central retinal vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(6):858-63.
15. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117(2):313-9 e1.
16. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(4):513-8.
17. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(10):1243-7.
18. Liu W, Xu L, Jonas JB. Vein occlusion in Chinese subjects. *Ophthalmology*. 2007;114(9):1795-6.

19. Yasuda M, Kiyohara Y, Arakawa S, Hata Y, Yonemoto K, Doi Y, et al. Prevalence and systemic risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(6):3205-9.
20. Lim LL, Cheung N, Wang JJ, Islam FM, Mitchell P, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion in an Asian population. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(10):1316-9.
21. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2000;98:133-41; discussion 41-3.
22. Cheung N, Klein R, Wang JJ, Cotch MF, Islam AF, Klein BE, et al. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(10):4297-302.
23. Laouri M, Chen E, Looman M, Gallagher M. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye (Lond)*. 2011;25(8):981-8.
24. Newman-Casey PA, Stem M, Talwar N, Musch DC, Besirli CG, Stein JD. Risk factors associated with developing branch retinal vein occlusion among enrollees in a United States managed care plan. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1939-48.
25. Mustafic H, Jabre P, Caussin C, Murad MH, Escolano S, Tafflet M, et al. Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(7):713-21.
26. Wong TY, Scott IU. Clinical practice. Retinal-vein occlusion. *N Engl J Med*. 2010;363(22):2135-44.
27. Janssen MC, den Heijer M, Cruysberg JR, Wollersheim H, Bredie SJ. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost*. 2005;93(6):1021-6.
28. Bertelsen M, Linneberg A, Rosenberg T, Christoffersen N, Vorum H, Gade E, et al. Comorbidity in patients with branch retinal vein occlusion: case-control study. *BMJ*. 2012;345:e7885.
29. Christiansen CB, Lip GY, Lamberts M, Gislason G, Torp-Pedersen C, Olesen JB. Retinal vein and artery occlusions: a risk factor for stroke in atrial fibrillation. *J Thromb Haemost*. 2013;11(8):1485-92.
30. Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol*. 2014;2014:724780.
31. Christoffersen N, Gade E, Knudsen L, Juel K, Larsen M. Mortality in patients with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1186-9.
32. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(1):61-77.
33. Lee JY, Yoon YH, Kim HK, Yoon HS, Kang SW, Kim JG, et al. Baseline characteristics and risk factors of retinal vein occlusion: a study by the Korean RVO Study Group. *J Korean Med Sci*. 2013;28(1):136-44.
34. Martin SC, Butcher A, Martin N, Farmer J, Dobson PM, Bartlett WA, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(7):774-6.
35. Zhou JQ, Xu L, Wang S, Wang YX, You QS, Tu Y, et al. The 10-year incidence and risk factors of retinal vein occlusion: the Beijing eye study. *Ophthalmology*. 2013;120(4):803-8.
36. Appiah AP, Trempe CL. Risk factors associated with branch vs. central retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol*. 1989;21(4):153-5, 7.

37. Johnston RL, Brucker AJ, Steinmann W, Hoffman ME, Holmes JH. Risk factors of branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1831-2.
38. Kawasaki R, Wong TY, Wang JJ, Kayama T, Yamashita H. Body mass index and vein occlusion. *Ophthalmology*. 2008;115(5):917-8; author reply 8-9.
39. Sperduto RD, Hiller R, Chew E, Seigel D, Blair N, Burton TC, et al. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: the eye disease case-control study. *Ophthalmology*. 1998;105(5):765-71.
40. Weger M, Renner W, Steinbrugger I, Cichocki L, Temmel W, Stanger O, et al. Role of thrombophilic gene polymorphisms in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2005;112(11):1910-5.
41. Wong TY, Larsen EK, Klein R, Mitchell P, Couper DJ, Klein BE, et al. Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriolar emboli: the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology*. 2005;112(4):540-7.
42. Stem MS, Talwar N, Comer GM, Stein JD. A longitudinal analysis of risk factors associated with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2013;120(2):362-70.
43. Glueck CJ, Hutchins RK, Jurantee J, Khan Z, Wang P. Thrombophilia and retinal vascular occlusion. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1377-84.
44. Sottilotto G, Oriana V, Latella C, Luise F, Piromalli A, Ramirez F, et al. Role of hyperhomocystinemia in retinal vascular occlusive disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007;13(1):104-7.
45. Jonas JB, Nangia V, Khare A, Sinha A, Lambat S. Prevalence and associations of retinal vein occlusions: the Central India Eye and Medical Study. *Retina*. 2013;33(1):152-9.
46. Klein BE, Meuer SM, Knudtson MD, Klein R. The relationship of optic disk cupping to retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(5):859-62.
47. Azar G, Voigt M, Al-Arabi Z, Lachkar Y. [Primary open-angle glaucoma (POAG), retinal vein occlusions (RVO) and central corneal thickness (CCT): what is the relationship?]. *J Fr Ophtalmol*. 2013;36(5):449-54.
48. Campochiaro PA. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2015.
49. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. [Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Pravalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):668-77.
50. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(4):228-36.
51. Emerging Risk Factors C, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
52. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA*. 2003;290(14):1884-90.
53. Emerging Risk Factors C, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364(9):829-41.

54. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
55. Rendell M, Kimmel DB, Bamisedun O, O'Donnell ET, Fulmer J. The health care status of the diabetic population as reflected by physician claims to a major insurer. *Arch Intern Med*. 1993;153(11):1360-6.
56. Liebl A, Neiss A, Spannheimer A, Reitberger U, Wieseler B, Stammer H, et al. Complications, co-morbidity, and blood glucose control in type 2 diabetes mellitus patients in Germany--results from the CODE-2 study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2002;110(1):10-6.
57. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S84-7.
58. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376(9735):124-36.
59. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, Haffner SM, Klein R, Moss SE, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):552-63.
60. Wong TY, Klein R, Islam FM, Cotch MF, Folsom AR, Klein BE, et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(3):446-55.
61. Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R, Taylor HR, Zimmet PZ, Shaw JE. Prevalence of diabetic retinopathy in Type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabet Med*. 2013;30(4):387-98.
62. Griffith JF, Goldberg JL. Prevalence of comorbid retinal disease in patients with glaucoma at an academic medical center. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1275-84.
63. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care*. 2012;35(4):774-9.
64. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(4):520-6.
65. Peng XY, Wang FH, Liang YB, Wang JJ, Sun LP, Peng Y, et al. Retinopathy in persons without diabetes: the Handan Eye Study. *Ophthalmology*. 2010;117(3):531-7, 7 e1-2.
66. Pradeepa R, Anitha B, Mohan V, Ganesan A, Rema M. Risk factors for diabetic retinopathy in a South Indian Type 2 diabetic population--the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) Eye Study 4. *Diabet Med*. 2008;25(5):536-42.
67. Varma R, Macias GL, Torres M, Klein R, Pena FY, Azen SP, et al. Biologic risk factors associated with diabetic retinopathy: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114(7):1332-40.
68. Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R, Ismail-Beigi F, Cushman W, Calles J, et al. Diabetic retinopathy, its progression, and incident cardiovascular events in the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1266-71.
69. Liu L, Wu J, Yue S, Geng J, Lian J, Teng W, et al. Incidence Density and Risk Factors of Diabetic Retinopathy Within Type 2 Diabetes: A Five-Year Cohort Study in China (Report 1). *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(7):7899-909.

70. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001;44(2):156-63.
71. Group AS, Group AES, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(3):233-44.
72. Lunetta M, Infantone L, Calogero AE, Infantone E. Increased urinary albumin excretion is a marker of risk for retinopathy and coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998;40(1):45-51.
73. Mitchell P, Smith W, Wang JJ, Attebo K. Prevalence of diabetic retinopathy in an older community. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1998;105(3):406-11.
74. Xie X, Xu L, Yang H, Wang S, Jonas JB. Frequency of diabetic retinopathy in the adult population in China: the Beijing Eye Study 2001. *Int Ophthalmol*. 2009;29(6):485-93.
75. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317(7160):703-13.
76. Elshafei M, Gamra H, Khandekar R, Al Hashimi M, Pai A, Ahmed MF. Prevalence and determinants of diabetic retinopathy among persons ≥ 40 years of age with diabetes in Qatar: a community-based survey. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21(1):39-47.
77. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-64.
78. Molyneaux LM, Constantino MI, McGill M, Zilkens R, Yue DK. Better glycaemic control and risk reduction of diabetic complications in Type 2 diabetes: comparison with the DCCT. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998;42(2):77-83.
79. Rodriguez-Poncelas A, Miravet-Jimenez S, Casellas A, Barrot-De La Puente JF, Franch-Nadal J, Lopez-Simarro F, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes who had recorded diabetic retinopathy from retinal photographs in Catalonia (Spain). *Br J Ophthalmol*. 2015.
80. Lammert A, Hasenberg T, Kraupner C, Schnulle P, Hammes HP. Improved arteriole-to-venule ratio of retinal vessels resulting from bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(11):2262-7.
81. Dirani M, Xie J, Fenwick E, Benarous R, Rees G, Wong TY, et al. Are obesity and anthropometry risk factors for diabetic retinopathy? The diabetes management project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(7):4416-21.
82. Klein R, Klein BE, Moss SE. Is obesity related to microvascular and macrovascular complications in diabetes? The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Archives of internal medicine*. 1997;157(6):650-6.
83. Chang SA. Smoking and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2012;36(6):399-403.
84. Hammes HP, Welp R, Kempe HP, Wagner C, Siegel E, Holl RW, et al. Risk Factors for Retinopathy and DME in Type 2 Diabetes-Results from the German/Austrian DPV Database. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132492.
85. Knudsen ST, Bek T, Poulsen PL, Hove MN, Rehling M, Mogensen CE. Macular edema reflects generalized vascular hyperpermeability in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2328-34.

86. Barot M, Gokulgandhi MR, Patel S, Mitra AK. Microvascular complications and diabetic retinopathy: recent advances and future implications. *Future Med Chem.* 2013;5(3):301-14.
87. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414(6865):813-20.
88. Gologorsky D, Thanos A, Vavvas D. Therapeutic interventions against inflammatory and angiogenic mediators in proliferative diabetic retinopathy. *Mediators of inflammation.* 2012;2012:629452.
89. Durham JT, Herman IM. Microvascular modifications in diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep.* 2011;11(4):253-64.
90. Beltramo E, Porta M. Pericyte loss in diabetic retinopathy: mechanisms and consequences. *Curr Med Chem.* 2013;20(26):3218-25.
91. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3171-82.
92. dell'Omo R, Semeraro F, Bamonte G, Cifariello F, Romano MR, Costagliola C. Vitreous mediators in retinal hypoxic diseases. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:935301.
93. Grossniklaus HE, Kang SJ, Berglin L. Animal models of choroidal and retinal neovascularization. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(6):500-19.
94. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1991;98(5 Suppl):786-806.
95. Wilkinson CP, Ferris FL, 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.* 2003;110(9):1677-82.
96. Weerasekera LY, Balmer LA, Ram R, Morahan G. Characterization of Retinal Vascular and Neural Damage in a Novel Model of Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(6):3721-30.
97. Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2011;52(2):1156-63.
98. Gass JD, Sever RJ, Sparks D, Goren J. A combined technique of fluorescein funduscopy and angiography of the eye. *Arch Ophthalmol.* 1967;78(4):455-61.
99. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1987;94(7):761-74.
100. Salz DA, Witkin AJ. Imaging in diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2015;22(2):145-50.
101. Wessel MM, Aaker GD, Parlitsis G, Cho M, D'Amico DJ, Kiss S. Ultra-wide-field angiography improves the detection and classification of diabetic retinopathy. *Retina.* 2012;32(4):785-91.
102. Prasad PS, Oliver SC, Coffee RE, Hubschman JP, Schwartz SD. Ultra wide-field angiographic characteristics of branch retinal and hemicentral retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2010;117(4):780-4.
103. Reddy S, Hu A, Schwartz SD. Ultra Wide Field Fluorescein Angiography Guided Targeted Retinal Photocoagulation (TRP). *Seminars in ophthalmology.* 2009;24(1):9-14.

104. Muqit MM, Marcellino GR, Henson DB, Young LB, Patton N, Charles SJ, et al. Optos-guided pattern scan laser (Pascal)-targeted retinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(3):251-8.
105. Tsui I, Kaines A, Havunjian MA, Hubschman S, Heilweil G, Prasad PS, et al. Ischemic index and neovascularization in central retinal vein occlusion. *Retina.* 2011;31(1):105-10.
106. Patel RD, Messner LV, Teitelbaum B, Michel KA, Hariprasad SM. Characterization of ischemic index using ultra-widefield fluorescein angiography in patients with focal and diffuse recalcitrant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(6):1038-44 e2.
107. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, Noble J, Aiello LM, Aiello LP. Nonmydriatic ultrawide field retinal imaging compared with dilated standard 7-field 35-mm photography and retinal specialist examination for evaluation of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2012;154(3):549-59 e2.
108. Oliver SC, Schwartz SD. Peripheral vessel leakage (PVL): a new angiographic finding in diabetic retinopathy identified with ultra wide-field fluorescein angiography. *Semin Ophthalmol.* 2010;25(1-2):27-33.
109. Spaide RF. Peripheral areas of nonperfusion in treated central retinal vein occlusion as imaged by wide-field fluorescein angiography. *Retina.* 2011;31(5):829-37.
110. Kim JH, Jung HG, Chung HJ, Lee K, Sohn J. Simplified correction of ischemic index in diabetic retinopathy evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography. *Korean J Ophthalmol.* 2015;29(3):168-72.
111. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254(5035):1178-81.
112. Staurenghi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF, International Nomenclature for Optical Coherence Tomography P. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN*OCT consensus. *Ophthalmology.* 2014;121(8):1572-8.
113. Gabriele ML, Wollstein G, Ishikawa H, Kagemann L, Xu J, Folio LS, et al. Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(5):2425-36.
114. Wojtkowski M, Bajraszewski T, Gorczynska I, Targowski P, Kowalczyk A, Wasilewski W, et al. Ophthalmic imaging by spectral optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(3):412-9.
115. Kellner U, Kellner S, Golshahi A, Slowik S, Bedar S, Weinitz S, et al. [Macular Spectral Domain Optical Coherence Tomography: Clinical Evaluation]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2015.
116. Sikorski BL, Malukiewicz G, Stafiej J, Lesiewska-Junk H, Raczynska D. The diagnostic function of OCT in diabetic maculopathy. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:434560.
117. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing C, Haller JA, Qin H, Apte RS, Beck RR, Bressler NM, et al. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1087-93 e3.
118. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev.* 2015;16(1):1-12.
119. Berkowitz SA, Meigs JB, DeWalt D, Seligman HK, Barnard LS, Bright OJ, et al. Material need insecurities, control of diabetes mellitus, and use of health care resources: results of the Measuring Economic Insecurity in Diabetes study. *JAMA Intern Med.* 2015;175(2):257-65.

120. Gucciardi E, Vogt JA, DeMelo M, Stewart DE. Exploration of the relationship between household food insecurity and diabetes in Canada. *Diabetes Care*. 2009;32(12):2218-24.
121. Seligman HK, Bindman AB, Vittinghoff E, Kanaya AM, Kushel MB. Food insecurity is associated with diabetes mellitus: results from the National Health Examination and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2002. *J Gen Intern Med*. 2007;22(7):1018-23.
122. Seligman HK, Davis TC, Schillinger D, Wolf MS. Food insecurity is associated with hypoglycemia and poor diabetes self-management in a low-income sample with diabetes. *J Health Care Poor Underserved*. 2010;21(4):1227-33.
123. Seligman HK, Jacobs EA, Lopez A, Tschann J, Fernandez A. Food insecurity and glycemic control among low-income patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2012;35(2):233-8.
124. Astrup A. The role of dietary fat in obesity. *Semin Vasc Med*. 2005;5(1):40-7.
125. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia*. 2001;44(3):312-9.
126. Mayer-Davis EJ, Dhawan A, Liese AD, Teff K, Schulz M. Towards understanding of glycaemic index and glycaemic load in habitual diet: associations with measures of glycaemia in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Br J Nutr*. 2006;95(2):397-405.
127. van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, Rutten GE, van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes care*. 2005;28(1):154-63.
128. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2072-7.
129. Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA, Varney J, McAlister FA. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(3):736-44.
130. Cahill MT, Stinnett SS, Fekrat S. Meta-analysis of plasma homocysteine, serum folate, serum vitamin B(12), and thermolabile MTHFR genotype as risk factors for retinal vascular occlusive disease. *American journal of ophthalmology*. 2003;136(6):1136-50.
131. Martin SC, Rauz S, Marr JE, Martin N, Jones AF, Dodson PM. Plasma total homocysteine and retinal vascular disease. *Eye (Lond)*. 2000;14 (Pt 4):590-3.
132. L'Esperance FA, Jr. An ophthalmic argon laser photocoagulation system: design, construction, and laboratory investigations. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1968;66:827-904.
133. L'Esperance FA, Jr. Clinical photocoagulation with the krypton laser. *Arch Ophthalmol*. 1972;87(6):693-700.
134. Krauss JM, Puliafito CA. Lasers in ophthalmology. *Lasers Surg Med*. 1995;17(2):102-59.
135. Castillejos-Rios D, Devenyi R, Moffat K, Yu E. Dye yellow vs. argon green laser in panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: a comparison of minimum power requirements. *Can J Ophthalmol*. 1992;27(5):243-4.
136. Yun SH, Adelman RA. Recent developments in laser treatment of diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015;22(2):157-63.

137. Blumenkranz MS. The evolution of laser therapy in ophthalmology: a perspective on the interactions between photons, patients, physicians, and physicists: the LXX Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(1):12-25 e1.
138. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology*. 1978;85(1):82-106.
139. Fong DS, Girach A, Boney A. Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy: a literature review. *Retina*. 2007;27(7):816-24.
140. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *American journal of ophthalmology*. 1984;98(3):271-82.
141. Leitritz MA, Gelissen F, Ziemssen F, Szurman P, Bartz-Schmidt KU, Jaisle GB. Grid laser photocoagulation for macular oedema due to branch retinal vein occlusion in the age of bevacizumab? Results of a prospective study with crossover design. *The British journal of ophthalmology*. 2013;97(2):215-9.
142. Lang GE. [Results of laser coagulation of central retinal vein occlusion].

Ergebnisse der Laserkoagulation retinaler Zentralvenenverschlüsse. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 1993;203(4):247-51.
143. Blumenkranz MS, Yellachich D, Andersen DE, Wiltberger MW, Mordaunt D, Marcellino GR, et al. Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation. *Retina*. 2006;26(3):370-6.
144. Kernt M, Cheuteu R, Vounotrypidis E, Haritoglou C, Kampik A, Ulbig MW, et al. Focal and panretinal photocoagulation with a navigated laser (NAVILAS(R)). *Acta Ophthalmol*. 2011;89(8):e662-4.
145. Neubauer AS, Langer J, Liegl R, Haritoglou C, Wolf A, Kozak I, et al. Navigated macular laser decreases retreatment rate for diabetic macular edema: a comparison with conventional macular laser. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:121-8.
146. Sakanishi Y, Lee A, Usui-Ouchi A, Ito R, Ebihara N. Twelve-month outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with low-frequency intravitreal ranibizumab. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:1161-5.
147. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2399-405.
148. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-25.
149. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, Schlingemann RO, Lanzetta P, Massin P, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1045-53.
150. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do DV, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2146-51.
151. Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, Channa R, Sepah YJ, Sophie R, et al. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(2):139-45.

152. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2013-22.
153. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2015;122(2):375-81.
154. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, et al. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2009;116(11):2175-81 e1.
155. Calvo P, Abadia B, Ferreras A, Ruiz-Moreno O, Verdes G, Pablo LE. Diabetic Macular Edema: Options for Adjunct Therapy. *Drugs*. 2015;75(13):1461-9.
156. Group CR, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897-908.
157. Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) plus Carboplatin and Paclitaxel as first-line treatment of advanced/metastatic recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2007;12(6):713-8.
158. Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab plus FOLFOLX as second-line treatment of colorectal cancer. *Oncologist*. 2007;12(3):356-61.
159. Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114(10):1860-7.
160. Raftery J, Clegg A, Jones J, Tan SC, Lotery A. Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin): modelling cost effectiveness. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(9):1244-6.
161. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research G, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388-98.
162. Jonas JB, Akkoyun I, Kreissig I, Degenring RF. Diffuse diabetic macular oedema treated by intravitreal triamcinolone acetonide: a comparative, non-randomised study. *The British journal of ophthalmology*. 2005;89(3):321-6.
163. Jonas JB, Harder B, Kamppeiter BA. Inter-eye difference in diabetic macular edema after unilateral intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *American journal of ophthalmology*. 2004;138(6):970-7.
164. Demir M, Oba E, Guven D, Acar Z, Cinar S. Results of intravitreal triamcinolone acetonide in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(2):438-42.
165. Chen SD, Sundaram V, Lochhead J, Patel CK. Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(5):876-83.
166. Pielen A, Feltgen N, Isserstedt C, Callizo J, Junker B, Schmucker C. Efficacy and safety of intravitreal therapy in macular edema due to branch and central retinal vein occlusion: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(10):e78538.
167. Cekic O, Chang S, Tseng JJ, Barile GR, Del Priore LV, Weissman H, et al. Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2005;25(7):851-5.

168. Marey HM, Ellakwa AF. Intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone acetonide as the primary treatment for diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1011-6.
169. Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, Barbosa JC, Scott IU, Jorge R. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol*. 2008;92(1):76-80.
170. Isaac DL, Abud MB, Frantz KA, Rassi AR, Avila M. Comparing intravitreal triamcinolone acetonide and bevacizumab injections for the treatment of diabetic macular oedema: a randomized double-blind study. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(1):56-60.
171. Lim JW, Lee HK, Shin MC. Comparison of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus triamcinolone in diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Ophthalmologica*. 2012;227(2):100-6.
172. Song JH, Lee JJ, Lee SJ. Comparison of the short-term effects of intravitreal triamcinolone acetonide and bevacizumab injection for diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol*. 2011;25(3):156-60.
173. Rechtman E, Danis RP, Pratt LM, Harris A. Intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(3):344-7.
174. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2003;110(8):1517-25.
175. Chhablani J, Kim JS, Freeman WR, Kozak I, Wang HY, Cheng L. Predictors of visual outcome in eyes with choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration treated with intravitreal bevacizumab monotherapy. *Int J Ophthalmol*. 2013;6(1):62-6.
176. Bloch SB, la Cour M, Sander B, Hansen LKH, Fuchs J, Lund-Andersen H, et al. Predictors of 1-year visual outcome in neovascular age-related macular degeneration following intravitreal ranibizumab treatment. *Acta ophthalmologica*. 2013;91(1):42-7.
177. Brown DM, Tuomi L, Shapiro H, Pier Study G. Anatomical measures as predictors of visual outcomes in ranibizumab-treated eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2013;33(1):23-34.
178. Ying GS, Huang J, Maguire MG, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, et al. Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(1):122-9.
179. Byun YJ, Lee SJ, Koh HJ. Predictors of response after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 2010;54(6):571-7.
180. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):496-500.
181. Wei WB, Xu L, Jonas JB, Shao L, Du KF, Wang S, et al. Subfoveal choroidal thickness: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2013;120(1):175-80.
182. Rahman W, Chen FK, Yeoh J, Patel P, Tufail A, Da Cruz L. Repeatability of manual subfoveal choroidal thickness measurements in healthy subjects using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(5):2267-71.
183. Ding X, Li J, Zeng J, Ma W, Liu R, Li T, et al. Choroidal thickness in healthy Chinese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(13):9555-60.

184. Ikuno Y, Tano Y. Retinal and choroidal biometry in highly myopic eyes with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(8):3876-80.
185. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(5):811-5.
186. Erol MK, Ozdemir O, Coban DT, Ceran BB, Sari ES. Anatomical and visual outcomes of ranibizumab injections in retinal pigment epithelium tears. *Arq Bras Oftalmol*. 2015;78(3):168-72.
187. Seidensticker F, Reznicek L, Cserhati S, Liegl RG, Langer J, Wolf A, et al. [Improvement of fixation in diabetic macular oedema patients under intravitreal ranibizumab treatment]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2013;230(5):524-9.
188. Hanhart J, Chowers I. Evaluation of the Response to Ranibizumab Therapy following Bevacizumab Treatment Failure in Eyes with Diabetic Macular Edema. *Case Rep Ophthalmol*. 2015;6(1):44-50.
189. Bressler SB, Glassman AR, Almukhtar T, Bressler NM, Ferris FL, Googe JM, Jr., et al. Five-Year Outcomes of Ranibizumab With Prompt or Deferred Laser Versus Laser or Triamcinolone Plus Deferred Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2016;164:57-68.
190. Bressler SB, Qin H, Beck RW, Chalam KV, Kim JE, Melia M, et al. Factors associated with changes in visual acuity and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(9):1153-61.
191. Pielon A, Mirshahi A, Feltgen N, Lorenz K, Korb C, Junker B, et al. Ranibizumab for Branch Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema Study (RABAMES): six-month results of a prospective randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(1):e29-37.
192. Shin HJ, Lee SH, Chung H, Kim HC. Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(1):61-70.
193. Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, McHugh D, Stanford MR, Marshall J. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(5):2741-8.
194. Nunes S, Pereira I, Santos A, Bernardes R, Cunha-Vaz J. Central retinal thickness measured with HD-OCT shows a weak correlation with visual acuity in eyes with CSME. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(9):1201-4.
195. Larsson J, Zhu M, Sutter F, Gillies MC. Relation between reduction of foveal thickness and visual acuity in diabetic macular edema treated with intravitreal triamcinolone. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(5):802-6.
196. Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. *Retina*. 2010;30(5):774-80.
197. Alasil T, Keane PA, Updike JF, Dustin L, Ouyang Y, Walsh AC, et al. Relationship between optical coherence tomography retinal parameters and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(12):2379-86.
198. Bong A, Doughty MJ, Button NF, Mansfield DC. On the relationship between visual acuity and central retinal (macular) thickness after interventions for macular oedema in diabetics: a review. *Clin Exp Optom*. 2016.
199. Koch KR, Muether PS, Hermann MM, Hoerster R, Kirchhof B, Fauser S. Subjective perception versus objective outcome after intravitreal ranibizumab for exudative AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(2):201-9.
200. Singh RP, Fu EX, Smith SD, Williams DR, Kaiser PK. Predictive factors of visual and anatomical outcome after intravitreal bevacizumab treatment of neovascular age-

related macular degeneration: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(10):1353-8.

201. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, Bhisitkul RB, Shapiro H, Acharya NR, et al. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114(2):246-52.
202. Kiss S, Liu Y, Brown J, Holekamp NM, Almony A, Campbell J, et al. Clinical utilization of anti-vascular endothelial growth-factor agents and patient monitoring in retinal vein occlusion and diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:1611-21.
203. Zhang Y, Yao Z, Kaila N, Kuebler P, Visich J, Maia M, et al. Pharmacokinetics of ranibizumab after intravitreal administration in patients with retinal vein occlusion or diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2237-46.
204. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1480-7.
205. Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116(1):73-9.
206. Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1375-94.
207. Pieramici DJ, Rabena M, Castellarin AA, Nasir M, See R, Norton T, et al. Ranibizumab for the treatment of macular edema associated with perfused central retinal vein occlusions. *Ophthalmology*. 2008;115(10):e47-54.
208. Coban-Karatas M, Altan-Yaycioglu R, Ulas B, Sizmaz S, Canan H, Sariturk C. Choroidal thickness measurements with optical coherence tomography in branch retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(5):725-9.
209. Yamazaki T, Koizumi H, Yamagishi T, Kinoshita S. Subfoveal choroidal thickness after ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1621-7.
210. Tsuiki E, Suzuma K, Ueki R, Maekawa Y, Kitaoka T. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(3):543-7 e1.
211. Ellabban AA, Tsujikawa A, Ogino K, Ooto S, Yamashiro K, Oishi A, et al. Choroidal thickness after intravitreal ranibizumab injections for choroidal neovascularization. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:837-44.
212. Branchini L, Regatieri C, Adhi M, Flores-Moreno I, Manjunath V, Fujimoto JG, et al. Effect of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy on choroidal thickness in neovascular age-related macular degeneration using spectral-domain optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(5):693-4.
213. Yiu G, Manjunath V, Chiu SJ, Farsiu S, Mahmoud TH. Effect of anti-vascular endothelial growth factor therapy on choroidal thickness in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(4):745-51 e2.
214. Kniggenndorf VF, Novais EA, Kniggenndorf SL, Xavier C, Cole ED, Regatieri CV. Effect of intravitreal anti-VEGF on choroidal thickness in patients with diabetic macular edema using spectral domain OCT. *Arq Bras Oftalmol*. 2016;79(3):155-8.
215. Heiduschka P, Fietz H, Hofmeister S, Schultheiss S, Mack AF, Peters S, et al. Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(6):2814-23.
216. Pieramici DJ, Rabena MD. Anti-VEGF therapy: comparison of current and future agents. *Eye (Lond)*. 2008;22(10):1330-6.

217. Shahar J, Avery RL, Heilweil G, Barak A, Zemel E, Lewis GP, et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina*. 2006;26(3):262-9.
218. Stewart EA, Samaranayake GJ, Browning AC, Hopkinson A, Amoaku WM. Comparison of choroidal and retinal endothelial cells: characteristics and response to VEGF isoforms and anti-VEGF treatments. *Exp Eye Res*. 2011;93(5):761-6.
219. Xu J, Xu L, Du KF, Shao L, Chen CX, Zhou JQ, et al. Subfoveal choroidal thickness in diabetes and diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2023-8.
220. Regatieri CV, Branchini L, Carmody J, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*. 2012;32(3):563-8.
221. Esmaeelpour M, Brunner S, Ansari-Shahrezaei S, Nemetz S, Povazay B, Kojic V, et al. Choroidal thinning in diabetes type 1 detected by 3-dimensional 1060 nm optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(11):6803-9.
222. Michalska-Malecka K, Kabiesz A, Kimsa MW, Strzalka-Mrozik B, Forminska-Kapuscik M, Nita M, et al. Effects of intravitreal ranibizumab on the untreated eye and systemic gene expression profile in age-related macular degeneration. *Clin Interv Aging*. 2016;11:357-65.
223. Wu Z, Sadda SR. Effects on the contralateral eye after intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections: a case report. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37(7):591-3.
224. Rouvas A, Liarakos VS, Theodossiadis P, Papathanassiou M, Petrou P, Ladas I, et al. The effect of intravitreal ranibizumab on the fellow untreated eye with subfoveal scarring due to exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2009;223(6):383-9.
225. Luke J, Nassar K, Grisanti S, Luke M. Regression of rubeosis in the fellow eye after intravitreal ranibizumab injection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(1):371-3.
226. Rotsos T, Symeonidis C, Triantafillopoulou I, Kanellopoulos S, Kouris A. Significant reduction of diabetic macular edema following intravitreal ranibizumab injection in the fellow eye. *Int Ophthalmol*. 2014;34(6):1271-4.
227. Xu L, Lu T, Tuomi L, Jumbe N, Lu J, Eppler S, et al. Pharmacokinetics of ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration: a population approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(3):1616-24.
228. Gamulescu MA, Helbig H. Lack of therapeutic effect of ranibizumab in fellow eyes after intravitreal administration. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26(2):213-6.

8. Anhang

8.1. Visusumrechnungstabelle

logMAR		Dezimal		Snellen
0,0		1,0		20/20
0,1		0,8		20/25
0,2		0,63		20/32
0,3		0,5		20/40
0,4		0,4		20/50
0,5		0,32		20/63
0,6		0,25		20/80
0,7		0,2		20/100
0,8		0,16		20/125
0,9		0,125		20/160
1,0		0,1		20/200
1,1		0,08		20/250
1,2		0,063	= 1/15	20/320
1,3		0,05		20/400
1,4		0,04	= 1/25	20/500
1,5		0,032	= 1/35	20/630
1,6		0,025	= 1/35	20/800
1,7		0,02	= 1/50	20/1000
1,8		0,016		
1,9		0,0125		
2,0		0,01	= FZ	20/2000
2,1				
2,2				
2,3		0,005	= HBW	20/4000
2,4				
2,5				
2,6				
2,7				
2,8				
2,9				
3,0		0,001	= LP	

8.2. Patientenaufklärung



**Universitätsklinik
Regensburg**

Universitätsklinikum Regensburg, 93042 Regensburg

Patientenaufklärung

„Messung der Aderhaut-Dicke mittels optischer Kohärenz-Tomographie nach intravitrealer anti-VEGF-Therapie bei retinalen Venenverschlüssen.“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

die Veränderungen, die zu einer Verschlechterung Ihres Sehvermögens geführt haben, sind auf eine Erkrankung der Netzhaut im hinteren Teil des Auges zurückzuführen. Es handelt sich dabei um einen sogenannten retinalen Venenverschluss, bei dem sich die Gefäße, die die Netzhaut versorgen, verschließen und das Blut in den Venen nicht mehr gut abfließen kann.

Um das Ausmaß dieser Erkrankung festzustellen und um weitere Informationen für die Therapie zu sammeln wird routinemäßig neben anderen Untersuchungen auch eine optische Kohärenztomographie (abgekürzt OCT) angefertigt.

Zusätzlich zu der normalen, routinemäßig durchgeführten OCT Untersuchung, möchten wir bei Ihnen weitere OCT Untersuchungen durchführen, da dadurch eine bessere Qualität und Darstellung der Netzhautschichten und der darunterliegenden Aderhaut resultiert.

Diese Untersuchung ist völlig ungefährlich und geht für Sie ohne Risiken oder Komplikationsmöglichkeiten einher, da keine Strahlenbelastung entsteht. Es fällt für Sie kein zusätzlicher finanzieller Aufwand an, da die Kosten von der Uniklinik Regensburg getragen werden. Jedoch fällt ein kleiner zeitlicher Mehraufwand an (1 bis 3 min), der aber sehr gering ausfällt, da die zusätzlichen Untersuchungen direkt an die routinemäßige OCT Untersuchungen angeschlossen werden.

Das OCT ist eine kurze Aufnahme ähnlich der Photographie, wobei das Auge nicht berührt und nicht zusätzlich belastet wird. Die Messung dauert lediglich einige

Sekunden, der Ablauf der weiteren Therapie für Ihre Augen wird dadurch nicht behindert oder verzögert.

Haben Sie Vorteile durch die klinische Prüfung?

Ja, da durch die weiteren Messungen zusätzliche und genauere Informationen Ihrer Netzhautschichten gewonnen werden.

Vertraulichkeit der Daten

Ihre aus der Studie gewonnenen Daten werden vertraulich behandelt. Die Auswertung der Daten erfolgt durch an die Schweigepflicht gebundene Personen und die entsprechenden Unterlagen werden sicher verwahrt. Eine Herausgabe der Daten an die Öffentlichkeit, z.B. im Rahmen wissenschaftlicher Kongresse oder Arbeiten erfolgt nur in der Art, dass eine Identifikation Ihrer Person nicht mehr erfolgen kann.

Wünschen Sie weitere Informationen?

Sollten Sie noch weitere Fragen haben, so wenden Sie sich bitte an Ihre für die Studie verantwortliche Ärztin (Frau PD Dr. med. A. Gamulescu, Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde an der Universität Regensburg) oder an den betreuenden Doktoranden Herrn cand. med. F. Fleischmann (Kontakt Daten s.u.). Lassen Sie sich ausreichend Zeit für Ihre Entscheidung zur Teilnahme an dieser Studie und stellen Sie alle Fragen, die für Ihr Verständnis wichtig sind.

Informationen zur Einwilligungserklärung

Ihre Teilnahme an der klinischen Studie ist freiwillig. Falls Sie sich für die Teilnahme entscheiden, werden Sie gebeten, die beigefügte Einwilligungserklärung zu unterschreiben. Sie können diese Einwilligung jedoch jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen, ohne dass Ihnen hieraus Nachteile für Ihre weitere Behandlung entstehen.

(Datum)

(Prüfarzt)

(Datum)

(Studienteilnehmer/in)

8.3. Patienteneinwilligung



**Universitätsklinik
Regensburg**

Universitätsklinikum Regensburg, 93042 Regensburg

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie

„Messung der Aderhaut-Dicke mittels optischer Kohärenz-Tomographie nach intravitrealer anti-VEGF-Therapie bei retinalen Venenverschlüssen.“

Hiermit willige ich,

Vorname, Name, Adresse, Geburtsdatum des/der Teilnehmers/in, Code-Nr....., in die Teilnahme an der Studie

„Messung der Aderhaut-Dicke mittels Optischer Kohärenz-Tomographie nach intravitrealer anti-VEGF-Therapie bei retinalen Venenverschlüssen.“

ein, bei welcher an mir zusätzlich zu den routinemäßig angefertigten Aufnahmen der Netzhaut mittels optischer Kohärenztomographie (abgekürzt OCT) noch weitere, spezielle OCT-Aufnahmen gemacht werden.

Das OCT ist eine kurze Aufnahme ähnlich der Photographie, wobei das Auge nicht berührt und nicht zusätzlich belastet wird. Die Messung dauert lediglich einige Sekunden, der Ablauf der weiteren Therapie für die Augen wird dadurch nicht behindert oder verzögert.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie mich betreffende personenbezogene Daten/Angaben durch den Studienarzt erhoben verschlüsselt (pseudoanymisiert), auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und verarbeitet werden dürfen. Ich bin auch damit einverstanden, dass die Studienergebnisse in nicht rück-entschlüsselbarer (anonymer) Form, die keinen Rückschluss auf meine Person zulassen, veröffentlicht werden.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten und Proben jederzeit widersprechen und ihre Löschung bzw. Vernichtung verlangen kann.

Ort, DatumUnterschrift des/der Teilnehmers/in

Ort, DatumUnterschrift des gesetzlichen Vertreters
(bei Kindern für jedes Elternteil eine Unterschriftenzeile)

Das Aufklärungsgespräch hat geführt:

Frau PD Dr. med. M.A. Gamulescu bzw. Herr cand. med. F. Fleischmann

Erklärung des aufklärenden Arztes:

Hiermit erkläre ich, den/die o.g. Teilnehmer/in am über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der o.g. Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und ihm/ihr eine Ausfertigung der Information sowie dieser Einwilligungserklärung übergeben zu haben.

Ort, DatumUnterschrift des/der aufklärenden Prüfarztes/-ärztin

9. Danksagung

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Horst Helbig für die freundliche Überlassung dieses Themas und die Möglichkeit, diese prospektive Studie innerhalb seiner Abteilung der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Regensburg durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Andreea Gamulescu für die überaus engagierte und intensive Betreuung bei der Konzeption und Durchführung der Studie, für die wertvollen Anregungen bei der Erstellung und Korrektur dieser Dissertationsschrift sowie der konstruktiven Kritik, die der Verbesserung der Arbeit diente. Vielen Dank für die freundschaftliche und wertvolle Zusammenarbeit.

Ganz herzlich möchte ich mich noch bei allen Mitarbeitern der Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums für die freundliche Unterstützung trotz der zusätzlichen Belastung während des laufenden Betriebs bedanken.

Mein größter Dank aber gilt meinen Eltern Werner und Monika Fleischmann, die mir das Studium der Zahnheilkunde ermöglichten, meiner gesamten Familie und meiner Verlobten Petra Plattner, die mich wie meine Eltern, stets unterstützt und ermutigt hat.